

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pomalidomid (Imnovid[®])

Celgene GmbH

Modul 3 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.

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem
Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 4 |
| Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| 3 Modul 3 – allgemeine Informationen | 9 |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 9 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 10 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 11 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 | 12 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 | 12 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 13 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 13 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung | 22 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland | 28 |
| 3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 51 |
| 3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 | 53 |
| 3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2..... | 54 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 64 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer..... | 64 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 66 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 68 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 69 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten | 77 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen..... | 81 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 | 96 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3..... | 97 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 99 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation | 99 |
| 3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels | 105 |
| 3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan | 108 |
| 3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 121 |
| 3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 | 122 |
| 3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4..... | 123 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: <i>International Myeloma Working Group</i> (IMWG)-Kriterien: Krankheitsprogression und klinisches Rezidiv | 14 |
| Tabelle 3-2: Diagnosekriterien für das symptomatische Multiple Myelom | 16 |
| Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms | 17 |
| Tabelle 3-4: Prognose in den einzelnen Krankheitsstadien | 18 |
| Tabelle 3-5: CRAB-Kriterien..... | 20 |
| Tabelle 3-6: Therapeutischer Nutzen durch Pom+LD-Dex sowie HD-Dex bei rrMM-Patienten | 26 |
| Tabelle 3-7: Altersspezifische Inzidenz und Prävalenz | 30 |
| Tabelle 3-8: Geschlechtsspezifische Inzidenz und Prävalenz für das Jahr 2008 | 30 |
| Tabelle 3-9: Prognose der Entwicklung von Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms in Deutschland..... | 31 |
| Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 31 |
| Tabelle 3-11: Mittlere Verweildauern in Monaten für NSZT-Patienten pro Therapielinie | 38 |
| Tabelle 3-12: Mittlere Verweildauern in Monaten für SZT-Patienten pro Therapielinie | 40 |
| Tabelle 3-13: NSZT/SZT kombinierte mittlere Verweildauern in Monaten pro Therapielinie..... | 41 |
| Tabelle 3-14: Anteil vorbehandelter Patienten zu Beginn einer jeweiligen Therapielinie | 42 |
| Tabelle 3-15: Ergebnisse der Literaturrecherche zum Anteil Patienten mit SMM..... | 43 |
| Tabelle 3-16: Übersicht Variation einzelner Variablen | 48 |
| Tabelle 3-17: Mittleres Szenario, Ober- und Untergrenzen der geschätzten Pomalidomid-Zielpopulation (univariate und multivariate Variationen) | 49 |
| Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)..... | 52 |
| Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 65 |
| Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 66 |
| Tabelle 3-21: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 67 |
| Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 68 |
| Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 70 |
| Tabelle 3-24: Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 73 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)..... | 76 |
| Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)..... | 78 |
| Tabelle 3-27: Gesamtbehandlungskosten von 1.092 Patienten – standardisierte Jahrestherapiekosten vs. Behandlungskosten gemäß Studie MM-003 | 93 |
| Tabelle 3-28: Anzahl Patienten und GKV-Kosten einzelner Berechnungsschritte | 96 |
| Tabelle 3-29: Anweisungen für Pomalidomid-Dosisanpassungen | 103 |
| Tabelle 3-30: Schritte zur Dexamethason-Dosisreduktion | 104 |
| Tabelle 3-31: Anweisungen für Dexamethason-Dosisanpassungen | 105 |
| Tabelle 3-32: Durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen abzuschließende Maßnahmen | 108 |
| Tabelle 3-33: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EU-Risikomanagementplan | 109 |
| Tabelle 3-34: Laufende und geplante Studien/Aktionen des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung | 115 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 3-1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der Progression nach autologer Stammzelltransplantation, Vergleich konventioneller Therapie gegen „neue“ Wirkstoffe..... | 19 |
| Abbildung 3-2: Schätzung der Verweildauern der Therapielinien 5 und 6 durch exponentielle Trendfortschreibung der vorhergehenden Therapielinien | 38 |
| Abbildung 3-3: Absolute Überlebensraten bis fünf Jahre nach Diagnose (ICD-10 C90), Deutschland 2007-2008..... | 45 |
| Abbildung 3-4: Ablaufschema zur Berechnung der Zielpopulation für Pomalidomid..... | 48 |
| Abbildung 3-5: Herleitung der in der Versorgungsrealität erwarteten Anzahl zu behandelnder GKV-Patienten (obere Grenze der Zielpopulation von Pomalidomid) | 81 |
| Abbildung 3-6: Rechenschritte zur Darstellung der Versorgungsanteile – Obergrenze (n=1.897) und Untergrenze (n=630) | 86 |
| Abbildung 3-7: Herleitung der in der Versorgungsrealität erwarteten Kosten für die GKV ... | 87 |
| Abbildung 3-8: Rechenschritte zur Darstellung der in der Versorgungsrealität erwarteten Kosten für die GKV –Obergrenze (n=1.897) und Untergrenze (n=630) | 95 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| Abs. | Absatz |
| AMVV | Arzneimittelverschreibungsverordnung |
| Anm. d. Verf. | Anmerkung des Verfassers |
| ASH | <i>American Society of Hematology</i> |
| ASZT/ASCT | autologe Stammzelltransplantation (<i>Autologous Stem Cell Transplantation</i>) |
| BfArM | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte |
| BMG | Bundesministerium für Gesundheit |
| BMV-Ä | Bundemantelvertrag-Ärzte |
| bzw. | beziehungsweise |
| CD | <i>Cluster of Differentiation</i> |
| cm | Zentimeter |
| CRAB | <i>Calcium, Renal, Anemia, Bone</i> |
| CRO | <i>Clinical Research Organisation</i> |
| d | Tag (<i>day</i>) |
| DC | dendritische Zelle (<i>Dendritic Cell</i>) |
| DDD | definierte tägliche Dosis (<i>Defined Daily Dose</i>) |
| del17p | Deletion 17p |
| DGHO | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie |
| d. h. | das heißt |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information |
| dl | Deziliter |
| DRST | Deutsches Register für Stammzelltransplantationen |
| DSUR | <i>Development Safety Update Report</i> |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| EC | <i>European Commission</i> |
| ECOG PS | <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| EKV | Ersatzkassenvertrag |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| EMD | extramedulläre Erkrankung (<i>Extramedullary Disease</i>) |
| EORTC | <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> |
| EPAR | <i>European Public Assessment Report</i> |
| ESMO | <i>European Society for Medical Oncology</i> |
| et al. | et alii |
| etc. | et cetera |
| EU | Europäische Union |
| FLC | freie Leichtketten (<i>Free Light Chains</i>) |
| FU | Nachbeobachtungszeit (<i>Follow-Up</i>) |
| g | Gramm |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GBE | Gesundheitsberichterstattung |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| h | Stunde (<i>hour</i>) |
| Hb | Hämoglobin |
| HD-Dex | hoch-dosiertes Dexamethason (<i>High-Dose Dexamethasone</i>) |
| HDT | Hochdosistherapie |
| HR | <i>Hazard Ratio</i> |
| ICD | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) |
| I.E. | Internationale Einheiten |
| IFA | Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten |
| Ig | Immunglobulin |
| IMWG | <i>International Myeloma Working Group</i> |
| IRAC | <i>International Response Adjudication Committee</i> |
| ISS | <i>International Staging System</i> |
| ITT | Intention-to-Treat |
| IU | <i>International Unit</i> |
| KBV | Kassenärztliche Bundesvereinigung |
| KI | Konfidenzintervall |
| KM | Kaplan-Meier |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| l | Liter |
| LD-Dex | niedrig-dosiertes Dexamethason (<i>Low-Dose Dexamethasone</i>) |
| max. | Maximal |
| mg | Milligramm |
| MGUS | monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz |
| MHC | Haupthistokompatibilitätskomplex (<i>Major Histocompatibility Complex</i>) |
| mind. | mindestens |
| Mio. | Millionen |
| MM | Multipl. Myelom |
| mmol | Millimol |
| µmol | Mikromol |
| MP | Melphalan+Prednison |
| M-Protein | monoklonales Protein |
| MPT | Melphalan+Prednison+Thalidomid |
| NCCN | <i>National Comprehensive Cancer Network</i> |
| NCI-CTC | <i>National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria</i> |
| NCT | <i>National Clinical Trial</i> |
| n.e. | nicht erreicht |
| NK-Zelle | Natürliche Killerzelle |
| Nr. | Nummer |
| NSZT | nicht-stammzelltransplantiert |
| ORR | Gesamtansprechrage (<i>Overall Response Rate</i>) |
| OS | Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</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>) |
| PR | partiell. Ansprechen (<i>Partial Response</i>) |
| PSUR | <i>Periodic Safety Update Report</i> |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| Q | Quartal |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| qd | quaque die |
| QLQ-C30 | <i>Quality of Life Questionnaire Core 30</i> |
| QLQ-MY20 | <i>Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20</i> |
| QoL | Lebensqualität (<i>Quality of Life</i>) |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| RMP | Risikomanagementplan |
| rrMM | rezidiertes/refraktäres Multiples Myelom |
| S. | Seite |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMM | schwelendes Multiples Myelom (<i>Smoldering/Smouldering Multiple Myeloma</i>) |
| sog. | sogenannte |
| SPM | sekundäres Primärmalignom |
| SZT | Stammzelltransplantation/stammzelltransplantiert |
| t (x;y) | Translokation (x;y) |
| Tbl. | Tabletten |
| TLN | Tumorregister Lymphatische Neoplasien |
| TTP | Zeit bis zur Progression (<i>Time to Progression</i>) |
| u. a. | unter anderem |
| USA | <i>United States of America</i> |
| VAD | Vincristin+Adriamycin+Dexamethason |
| VISTA | <i>Velcade as Initial Standard Therapy in Multiple Myeloma</i> |
| VMP | Velcade+Melphalan+Prednison |
| vs. | Versus |
| WHO | <i>World Health Organisation</i> |
| Wo | Wochen |

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom (MM), die mindestens zwei Vortherapien, inklusive Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

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 rezidivierten/refraktären Multiplen Myeloms), hat durch die EMA im Jahr 2009 den Status eines Orphan Drugs erhalten (Kommission der Europäischen Gemeinschaften, 2009). Der Status von Pomalidomid als Orphan Drug wurde zudem im Juni 2013 noch einmal durch das zuständige Komitee der EMA bestätigt (European Medicines Agency (EMA), 2013). Da gleichzeitig Pomalidomid in den letzten zwölf Kalendermonaten keinen Umsatz innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer von mehr als 50 Millionen Euro pro Jahr erzielt 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. Im Anschluss zur Nutzenbewertung von Pirfenidon (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15. März 2012) wurde zudem entschieden, dass bei Orphan Drugs die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der in der Zulassungsstudie angewendeten Vergleichstherapie („Kontrollarm“) erfolgt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012, Bundesministerium der Justiz, 2013). Aus diesem Grund wird nachfolgend für Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason (nachfolgend Pom+LD-Dex) keine zweckmäßige Vergleichstherapie auf Basis entsprechend vorgegebener Kriterien definiert. Die Vergleichstherapie im Kontrollarm der Zulassungsstudie CC-4047-MM-003 (im Folgenden: MM-003) war hoch-dosiertes Dexamethason (HD-Dex).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 10.07.2013 fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß Beratungsanforderung 2013-B-025 des pharmazeutischen Unternehmens statt, bei dem auch die Festlegung der Vergleichstherapie auf Basis der Zulassungsstudie MM-003 diskutiert wurde (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013). Der Gemeinsame Bundesausschuss bestätigte die Sichtweise des pharmazeutischen Unternehmens, dass auf Grundlage von § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V die Behandlung, die im Vergleichsarm der Zulassungsstudie MM-003 verwendet wurde, also hoch-dosiertes Dexamethason in altersadaptierter Dosierung, auch als Vergleichstherapie für das Nutzendossier anzusehen ist (Bundesministerium der Justiz, 2013).

Somit erfolgte die Festlegung der Vergleichstherapie auf Basis der Zulassungsstudie, es handelt sich daher *nicht* um die herkömmliche G-BA-Definition einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in diesem Abschnitt entstammen einer Recherche und Synopse der Evidenz, aus unternehmenseigenen Angaben sowie basierend auf Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses. Bei der Ausweisung des Arzneimittels *Pomalidomid* als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates von 2009 sowie dessen Bestätigung im Jahr 2013 handelt es sich um Dokumente des Unternehmens Celgene. Die Tatsache, dass bei Orphan Drugs mit einem Umsatz <50 Millionen Euro pro Jahr die jeweilige Therapie aus dem Kontrollarm der Zulassungsstudie zu wählen ist, basiert auf einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15. März 2012, die in einem elektronischen Newsletter vom März 2012 dokumentiert ist. Hoch-dosiertes Dexamethason (HD-Dex) wurde als Vergleichstherapie von Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason basierend auf der Zulassungsstudie MM-003 in einem Beratungsgespräch vom 10.07.2013 gemäß Beratungsanforderung 2013-B-025 zwischen dem Gemeinsamen Bundesausschuss und der Celgene GmbH bestätigt und diese Bestätigung in einer Niederschrift durch den Gemeinsamen Bundesausschuss festgehalten.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ 2013. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). Berlin.
2. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) 2013. EMA/COMP Position on review of criteria for orphan designation of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation application. Pomalidomide Celgene. Orphan indication: Treatment of multiple myeloma. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP).
3. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2012. *Newsletter Nr. 3 / März 2012* [Online]. Available: <https://www.g-ba.de/institution/presse/newsletter/123/> [Accessed 05.08. 2013].
4. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2013. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2013-B-025, Pomalidomid zur Behandlung des multiplen Myeloms. Berlin.
5. KOMMISSION DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN 2009. Entscheidung der Kommission vom 8.10.2009 über die Ausweisung des Arzneimittels

"Pomalidomid" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates. Brüssel.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Das Multiple Myelom ist eine maligne lymphoproliferative Erkrankung, die durch eine Vermehrung monoklonaler, entarteter Plasmazellen gekennzeichnet ist. Klonale Plasmazellen akkumulieren im Knochenmark und zerstören dadurch die gesunde Hämatopoese. Meist produzieren und sezernieren sie funktionsuntüchtige, monoklonale Immunglobuline (M-Proteine, Paraproteine) (Abedinpour et al., 2012).

Das Multiple Myelom durchläuft einen mehrstufigen Entwicklungsprozess (Schmidmaier et al., 2012). Dem symptomatischen Multiplen Myelom geht gemeinhin eine asymptomatische Erkrankungsphase voraus, die monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) (Diebold et al., 2012). Hieran schließt sich eine Phase an, in der die Erkrankung bereits als Myelom eingestuft wird, aber noch keine Symptome verursacht. Die Erkrankung wird in dieser unterschiedlich lang andauernden Phase derzeit leitliniengemäß nicht therapiert (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e.V., 2010, Palumbo et al., 2009). Die ersten Symptome des Multiplen Myeloms sind meist unspezifisch und umfassen Leistungsminderung, Schwäche, Müdigkeit und Knochenschmerzen (Böhrer und Pönisch, 2001, Abedinpour et al., 2012). Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung können unter anderem folgende Symptome auftreten: Knochenläsionen, die mit zunehmenden Knochenschmerzen und pathologischen Frakturen einhergehen, Knochenmarksinsuffizienz mit Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie, Niereninsuffizienz bis hin zum Nierenversagen, Neuropathien sowie Infekte, die durch das geschwächte Immunsystem der Patienten begünstigt werden. Letztere gehören zu den häufigsten sekundären Todesursachen bei Myelom-Patienten (Abedinpour et al., 2012).

Das Multiple Myelom ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters, wobei die höchste Inzidenzrate in der achten Lebensdekade erreicht wird (Lamerz, 2012). Männer erkranken häufiger am Multiplen Myelom als Frauen (Deutschland: 1,7-2,8/100.000 vs. 1,3-1,7/100.000) (Lamerz, 2012).

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten ist das Multiple Myelom eine Erkrankung, die unheilbar ist, und auch bei vorübergehendem Ansprechen auf die verschiedenen Therapielinien durch regelhaft auftretende Rezidive gekennzeichnet ist (Böhler und Pönisch, 2001, Straka et al., 2012). Die *International Myeloma Working Group (IMWG)* hat folgende Definition für Rezidive und Krankheitsprogression aufgestellt (Tabelle 3-1) (Durie et al., 2006).

Tabelle 3-1: *International Myeloma Working Group (IMWG)*-Kriterien: Krankheitsprogression und klinisches Rezidiv

| Unterkategorie | Kriterien |
|---|---|
| Progression | Steigerung von ≥ 25 % ab Baseline von: |
| Verwendet für Messung der <i>Time To Progression</i> (TTP, Zeit bis zur Progression) und für <i>Progression Free Survival</i> (PFS, Progressionsfreies Überleben) für alle Patienten inkl. derer mit kompletter Remission | <ul style="list-style-type: none"> - Serum-M-Protein und/oder (absolute Steigerung $\geq 0,5$g/dl); - Urin-M-Protein und/oder (absolute Steigerung ≥ 200 mg/24h) - Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein: Unterschied zwischen beteiligten und unbeteiligten freie Leichtketten (FLC)-Werten (absolute Steigerung > 10 mg/dl) - Anteil von Knochenmarksplasmazellen ≥ 10 % - Entwicklung neuer Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytomen oder Zunahme in der Größe von existierenden Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytomen - Entwicklung einer Hyperkalzämie (adjustiertes Serum-Kalzium $> 11,5$ mg/dl oder $2,65$ mmol/l), die allein der proliferativen Plasmazellerkrankung zugeordnet werden kann |
| Klinisches Rezidiv | Mindestens eines der folgenden Kriterien: |
| Lässt sich nicht zur Berechnung der TTP oder PFS nutzen, kann aber optional berichtet oder für die klinische Praxis verwendet werden | <ul style="list-style-type: none"> - Direkte Indikatoren des Krankheitsfortschreitens und/oder der Organdysfunktion (CRAB-Kriterien: Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsion) - Entwicklung von neuen Weichteilplasmozytomen oder Knochenläsionen - Absolute Steigerung in der Größe der existierenden Plasmozytome oder Knochenläsionen. Eine absolute Zunahme ist definiert als 50 % (und mind. 1 cm) Zunahme gemessen über die Summe der Produkte der Durchmesser der messbaren Läsion - Hyperkalzämie ($> 11,15$ mg/dl) [$2,65$ mmol/l] - Abnahme des Hämoglobin (Hb) von ≥ 2g/dl [$1,25$ mmol/l] - Zunahme des Serum-Kreatinins um ≥ 2 mg/dl [≥ 177 μmol/l] |

TTP: *Time to Progression* (Zeit bis zur Progression); PFS: *Progression-free Survival* (Progressionsfreies Überleben)

Quelle: (Durie et al., 2006)

Das Myelom ist durch hohe genetische Instabilität und eine komplexe klonale Evolution gekennzeichnet, die noch immer nur unvollständig verstanden ist (Morgan et al., 2012). Mit fortschreitender Erkrankungsdauer führen zyto-genetische Veränderungen zum Auftreten von Zellklonen mit stärkerer Zellzyklusdysregulation, erhöhter Proliferationsrate und besserer Überlebensfähigkeit (Morgan et al., 2012). Auch entwickeln Subklone eine zunehmende Refraktärität gegen die eingesetzten Therapeutika, so dass sich das Therapiespektrum mit dem

weiteren Verlauf der Erkrankung immer weiter einschränkt (Morgan et al., 2012, Kumar et al., 2004). Das Fortschreiten des Myeloms geht zudem mit einer zunehmenden Immunsuppression einher (Morgan et al., 2012, Cook und Campbell, 1999, Noonan und Borrello, 2011). Diese begünstigt das Auftreten von Infektionen, die dann unter Umständen auch lebensbedrohlich sind. Mehrere Mechanismen spielen hierbei eine Rolle: Zum einen bildet sich ein Übergewicht maligner, klonaler Plasmazellen, die dysfunktionale Antikörper produzieren, so dass die humorale Immunität des Patienten zusammenbricht. Weiterhin führt die Verdrängung des gesunden Knochenmarks durch das Myelom zu einer reduzierten Bildung von Immunzellen. Schlussendlich üben Myelomzellen direkte molekulare Effekte auf Immunzellen aus, um der Immunantwort zu entgehen: unter anderem induzieren MM-Zellen die Bildung von Interleukin-6 durch umgebende Stromazellen, welches wiederum die Bildung von Th17-Zellen fördert. Letztere sezernieren Interleukin-17, das ein chronisches Entzündungsmilieu herstellt, Knochenabbau durch Osteoklasten verstärkt und den Myelomzellen Wachstums- und Überlebenssignale vermittelt (Noonan et al., 2010). Auch findet sich bei Myelom-Patienten im Vergleich zu gesunden Individuen eine signifikant reduzierte Anzahl von dendritischen Zellen (DC), die zur Induzierung von Immunantworten essentiell sind. Darüber hinaus sind die vorhandenen DC bei Myelom-Patienten in ihrer Funktionalität deutlich eingeschränkt (Brimnes et al., 2010). Myelomzellen erwerben die Fähigkeit, die zytotoxische Funktion von Immun-Effektor-Zellen (CD8⁺ T-Zellen und NK-Zellen) durch direkte molekulare Interaktion zu stören (Noonan und Borrello, 2011). Bei fortgeschrittener Erkrankung findet man einen Status, bei dem zwar Myelom-spezifische Immunzellen in signifikanter Zahl vorhanden sind, diese aber nicht mehr in der Lage sind, eine effektive Immunantwort gegen die Tumorzellen auszuüben (Noonan und Borrello, 2011). Das Immunsystem wird zusätzlich durch die multiplen Therapielinien sukzessive geschwächt, da diese oft immunsuppressive Nebenwirkungen haben (Schutt et al., 2006).

Ein weiteres Charakteristikum einer fortschreitenden Myelomerkrankung ist oft das Auftreten von Weichteilplasmozytomen (auch *extramedullary disease*, EMD). Weichteilplasmozytome können in verschiedenen Geweben auftreten, häufig sind Leber, Milz, Lymphknoten, Gehirn, Gastrointestinaltrakt oder die oberen Atemwege betroffen (Short et al., 2011).

Die malignen Plasmazellen produzieren und sezernieren monoklonale Immunglobuline, die sogenannten M-Proteine. Diese haben einen nephrotoxischen Effekt und können Nierenfunktionseinschränkungen bis hin zum Nierenversagen induzieren (Stringer et al., 2011, Hutchison et al., 2012).

In späten Erkrankungsphasen kann das MM in eine Plasmazelleukämie übergehen, eine äußerst aggressive lymphoproliferative Erkrankung, die mit schlechtem Therapieansprechen und kurzen Überlebenszeiten assoziiert ist (Böhrer und Pönisch, 2001, Diebold et al., 2012).

Diagnose des MM

Die Diagnose des symptomatischen und damit behandlungsbedürftigen Multiplen Myeloms erfolgt nach den Kriterien der *International Myeloma Working Group* von 2003 (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Diagnosekriterien für das symptomatische Multiple Myelom

| | Kriterien |
|-------------------|--|
| Hauptkriterien | Myelominduzierter Endorganschaden bzw. Gewebeschädigung: <ul style="list-style-type: none"> - Knochenläsionen - Niereninsuffizienz - Anämie - Hyperviskosität - Hyperkalzämie - Amyloidose - wiederkehrende Infektionen |
| weitere Kriterien | <ul style="list-style-type: none"> - Monoklonales Protein in Serum und/oder Urin nachweisbar - ≥ 10 % klonale Plasmazellen im Knochenmark oder Plasmozytom |

Quelle: IMWG 2003 (International Myeloma Working Group, 2003)

Als Sonderfall ist die asekretorische Form des Multiplen Myeloms erwähnenswert. Bei dieser Form des MM wird von den malignen Plasmazellen kein monoklonales Protein sezerniert, dieses kann dementsprechend weder im Serum noch im Urin nachgewiesen werden. Das asekretorische Myelom macht etwa 3 % aller Fälle von symptomatischem Myelom aus (Diebold et al., 2012).

Stadieneinteilung

1975 publizierten Durie und Salmon ein klinisches Staging-System für das Multiple Myelom (Durie und Salmon, 1975). Die Einteilung erfolgt hier in drei Stadien anhand definierter diagnostischer Kriterien: Höhe des Hämoglobinwerts und der Serumkalziumkonzentration, Zahl der Osteolysen, IgG- und IgA-Werte sowie Leichtkettenausscheidung im Urin. Die einzelnen Stadien werden zudem anhand des Kreatininwertes in zwei Unterkategorien gegliedert (Tabelle 3-3).

Da in den Folgejahren neue prognostische Marker identifiziert wurden, wurde 2005 ein weiteres Einteilungssystem eingeführt, das *International Staging System (ISS)* (Greipp et al., 2005). Auch gemäß ISS erfolgt die Einteilung in drei Stadien, allerdings nur noch aufgrund zweier diagnostischer Parameter: β_2 -Mikroglobulin und Albumin (Tabelle 3-3). β_2 -Mikroglobulin ist ein löslicher Bestandteil eines antigenpräsentierenden Immunkomplexes (MHC-I) und korreliert beim Multiplen Myelom mit der Tumormasse, während Albumin der Hauptproteinbestandteil des menschlichen Blutes ist (Dietzfelbinger et al., 2012). Beide Faktoren erwiesen sich als wichtige prognostische Marker beim Multiplen Myelom und wurden deshalb für die Stadieneinteilung herangezogen.

Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms

| Stadium | Befunde | |
|--------------|---|---|
| | Durie/Salmon | ISS |
| I | <ul style="list-style-type: none"> - Hb >10 g/dl - Kalzium <2,6 mmol/l - max. eine Osteolyse - IgG <5 g/dl bzw. IgA <3 g/dl - Leichtketten im Urin <4 g/24h | Serum β_2 -Mikroglobulin <3,5 mg/l und Serum-Albumin \geq 3,5 g/dl |
| IA IB | Kreatinin <2 mg/dl Kreatinin \geq 2 mg/dl | |
| II | Weder Stadium I noch III | Weder Stadium I noch III: Serum β_2 -Mikroglobulin <3,5 mg/l <i>aber</i> Serum-Albumin <3,5 g/dl oder Serum β_2 -Mikroglobulin 3,5 mg/l bis <5,5 mg/l (unabhängig vom Serum-Albumin) |
| IIA IIB | Kreatinin <2 mg/dl Kreatinin \geq 2 mg/dl | |
| III | Mind. eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> - Hb <8,5 g/dl - Kalzium im Serum >3 mmol/l - fortgeschrittene Knochenläsionen - IgG >7 g/dl bzw. IgA >5 g/dl; - Leichtketten im Urin >12 g/24h | Serum β_2 -Mikroglobulin \geq 5,5 mg/l |
| IIIA IIIB | Kreatinin <2 mg/dl Kreatinin \geq 2 mg/dl | |

IgA: Immunglobulin A; IgG: Immunglobulin G; Quelle: (Greipp et al., 2005, Durie und Salmon, 1975)

Prognose

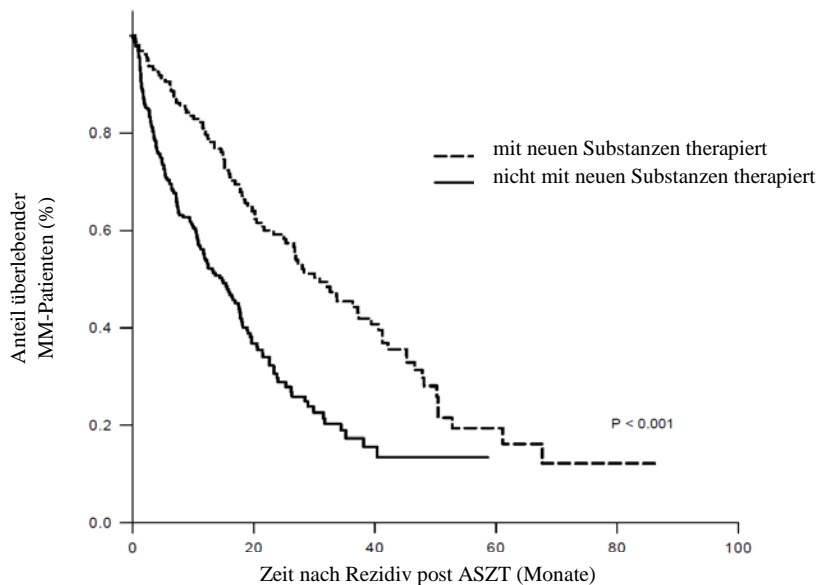
Das mediane Gesamtüberleben der Patienten in den einzelnen Krankheitsstadien ist für beide Stadieneinteilungen (Durie/Salmon und ISS) vergleichbar (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Prognose in den einzelnen Krankheitsstadien

| Stadium | Durie/Salmon | | ISS | | |
|---------|----------------|--|---------|----------------|--|
| | Prävalenz in % | Geschätzte mediane Überlebenszeit (Monate) | Stadium | Prävalenz in % | Geschätzte mediane Überlebenszeit (Monate) |
| IA | 7,5 | 62 | I | 28 | 62 |
| IB | 0,5 | 22 | | | |
| IIA | 22 | 58 | II | 33 | 44 |
| IIB | 4 | 34 | | | |
| IIIA | 49 | 45 | III | 39 | 29 |
| IIIB | 17 | 24 | | | |

Quelle: (Durie und Salmon, 1975, Greipp et al., 2005)

Unbehandelt führt das Multiple Myelom bei 50 % der Patienten innerhalb von sechs Monaten zum Tode (Kumar et al., 2008, Dietzfelbinger und Straka, 2012). In den 1960er Jahren wurde durch die Einführung der Chemotherapie mit Melphalan+Prednison (MP, sog. *Alexanian-Schema*) eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit erzielt. Nun lag das mediane Gesamtüberleben der Myelom-Patienten bei etwa drei Jahren nach Erstdiagnose, jedoch begleitet von einem fortschreitenden Verlust der Lebensqualität (Mols et al., 2012, Dietzfelbinger und Straka, 2012). Die Etablierung der Hochdosistherapie (HDT) mit autologer Stammzelltransplantation (ASZT) in den 1980er Jahren führte, zusammen mit einer Verbesserung der Supportivtherapie, zu einer weiteren Verbesserung des Gesamtüberlebens (Kumar et al., 2008). Seitdem konnte erst wieder nach der Jahrtausendwende ein deutlicher Therapiefortschritt erzielt werden: Die Einführung der sog. „neuen Substanzen“ Thalidomid (in Deutschland nur zur Erstlinientherapie zugelassen), Bortezomib und Lenalidomid erweiterte das Therapiespektrum, und es kann nun bei etwa der Hälfte der Patienten zumindest vorübergehend eine komplette Remission mit längerfristiger Kontrolle der Erkrankung erzielt werden (Kumar et al., 2008, Palumbo et al., 2011).



Quelle: Kumar 2008 (Kumar et al., 2008)

Abbildung 3-1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der Progression nach autologer Stammzelltransplantation, Vergleich konventioneller Therapie gegen „neue“ Wirkstoffe.

Trotz der bisher erzielten Fortschritte in der Therapie ist das Multiple Myelom weiterhin für die überwiegende Mehrzahl der Patienten eine unheilbare Erkrankung - der einzige potenziell kurative Ansatz ist die allogene Stammzelltransplantation, die aber nur wenigen, ausgewählten Patienten ermöglicht werden kann (Jakubowiak, 2012). Zudem gilt die allogene Stammzelltransplantation auch heute noch im klinischen Alltag als experimentell und wird außerhalb klinischer Studien praktisch nicht angewendet (Straka et al., 2012). Bei allen anderen Therapieschemata treten, auch nach Komplettremission, unweigerlich Rezidive auf (Böhrer und Pönisch, 2001, Straka et al., 2012). Die Rezidive treten im Laufe der Zeit in immer kürzeren Abständen auf, da aggressivere maligne Plasmazellklone mit höherer Proliferationsrate und verstärkter Fähigkeit zur Immunsuppression entstehen können. Auch erwerben die Tumorzellen mit der Zeit Resistenzen gegen die eingesetzten Arzneimittel (Refraktärität) (Kumar et al., 2004). Aufgrund dessen schöpft die Mehrzahl der Patienten im Laufe der Behandlung alle Therapiemöglichkeiten aus - zum darauf folgenden Zeitpunkt ist ihre weitere Prognose schlecht: Patienten, die refraktär gegen die beiden Hauptsäulen der modernen medikamentösen Myelomtherapie, Bortezomib und Lenalidomid, sind, hatten in einer Studie der Mayo-Klinik ohne weitere Therapie ein medianes Gesamtüberleben von drei Monaten (Kumar et al., 2012).

Eine schlechte Prognose haben auch Myelom-Patienten, die auf Grund bestimmter zytogenetischer Marker (Translokationen, Deletionen) als Hochrisikopatienten klassifiziert werden. Bestimmte zytogenetische Veränderungen, wie z. B. die Deletion 17p (del17p), gehen mit einem aggressiveren Tumorstadium und einem schlechteren Therapieansprechen einher. Diese Patienten haben deutlich kürzere Remissions- und Überlebenszeiten als Patienten ohne zytogenetische Risikofaktoren (Reece, 2011, Klein et al., 2011, Avet-Loiseau et al., 2010).

Therapiebedürftigkeit des MM

Gemäß der aktuellen Leitlinien ist das Myelom erst bei Manifestation von Symptomen behandlungsbedürftig (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e.V., 2010, International Myeloma Working Group, 2003). Eine Therapie ist indiziert bei Diagnose von Endorganschäden, z. B. osteolytischen Ereignissen sowie einer Nieren- und/oder Knochenmarksinsuffizienz. Anhand der sogenannten CRAB-Kriterien lässt sich die Therapiebedürftigkeit auf Basis des Auftretens und der Ausprägung der Symptome beurteilen (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: CRAB-Kriterien

| CRAB-Kriterium | | Ausprägung |
|----------------|--|--|
| C (Calcium) | Hyperkalzämie | Serumkalziumspiegel >2,75 mmol/l oder >0,25 mmol/l über der oberen Grenze des Normwertes |
| R (Renal) | Niereninsuffizienz | Kreatinin >173 mmol/l |
| A (Anemia) | Anämie | Hb <10 g/dl oder 2 g/dl unter der unteren Grenze des Normwertes |
| B (Bone) | Knochenläsionen | Osteolyse und/oder Osteoporose/Kompressionsfrakturen |
| Andere: | Symptomatische Hyperviskosität, Amyloidose, häufige bakterielle Infektionen, Polyneuropathie | Die Symptome müssen durch die zugrunde liegende Plasmazellerkrankung verursacht sein |

Quelle: IMWG 2003 (International Myeloma Working Group, 2003)

Ein Behandlungsbedarf besteht bei Auftreten von mindestens einem zutreffenden Kriterium in oben beschriebener Ausprägung. Weitere Indikatoren für einen Therapiebedarf sind B-Symptomatik (Fieber >38°C, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) oder andere myelombedingte Symptome, deren Schwere und Häufigkeit durch eine Therapie unter Umständen verbessert werden können (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e.V., 2010). Allerdings kann auch ein Anstieg des M-Proteins allein die Notwendigkeit einer Therapie anzeigen, da eine starke Zunahme der Tumormasse sich schnell in Endorganschäden manifestieren kann (Straka et al., 2012).

Therapie

Die Primärtherapie der Wahl bei einem therapiebedürftigen Multiplen Myelom ist die Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HDT/ASCT) nach erfolgter Induktionstherapie. Diese Therapie ist vorwiegend für jüngere Patienten (bis ca. 65 Jahre, guter Allgemeinzustand, keine relevanten Organschäden oder Komorbiditäten) geeignet (Palumbo et al., 2009). Für diejenigen Patienten, die für eine Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen, stehen verschiedene medikamentöse Erstlinientherapieoptionen zur Verfügung, die meist auf den „neuen Substanzen“ Thalidomid und Bortezomib basieren (Engelhardt et al., 2010, Straka et al., 2012). Die Kombination von *Vincristin*, *Adriamycin* und *Dexamethason* (VAD) wird in dieser Indikation nicht mehr als Standard akzeptiert (Harousseau et al., 2010). Für die Rezidivtherapie (zweite Therapielinie und aufwärts) wird gegenwärtig Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, eine Bortezomib-Monotherapie, Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (in Deutschland nicht zugelassen, deshalb hier nicht weiter berücksichtigt) oder Bortezomib in Kombination mit Doxorubicin empfohlen (Palumbo et al., 2009). Auch hoch-dosiertes Dexamethason als Monotherapie hat seinen Stellenwert in der Rezidivtherapie bei denjenigen Patienten, die Bortezomib und Lenalidomid ausgeschöpft haben. Dexamethason ist in Deutschland zur Palliativtherapie maligner Tumore zugelassen und auf Grund einer breiten Evidenzbasis auch in der Behandlung des Multiplen Myeloms anerkannt. Dexamethason-Monotherapie ist daher auch Bestandteil deutscher und internationaler Leitlinien (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e.V., 2010, National Comprehensive Cancer Network®, 2013). Bereits 1986 führte Alexanian dieses Schema als Therapie für das rezidierte/refraktäre Multiple Myelom ein (Alexanian et al., 1986). Raab und Goldschmidt stellen bezüglich des Stellenwerts der Dexamethason-Monotherapie in dieser Indikation fest: „Dieses Schema diene seitdem (Etablierung durch Alexanian 1986, Anm. d. Verf.) als Standardtherapie in einer Vielzahl von Meilensteinstudien...“ (Raab und Goldschmidt, 2010). Auch die *American Society of Hematology* (ASH) beschreibt hoch-dosiertes Dexamethason als effektive und verträgliche Therapieoption für solche Patienten, die alle wirksameren Arzneimittel ausgeschöpft haben (Mehta et al., 2010). Die Projektgruppe „Multiples Myelom“ des Tumorzentrums München beurteilt Dexamethason als eine der wirksamsten Einzelsubstanzen auch im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung (Fischer et al., 2012). Hoch-dosierte Dexamethason-Monotherapie war die Vergleichstherapie in der Zulassungsstudie MM-003, die zur europäischen Zulassung von Pomalidomid führte. Empfehlungen zur „optimalen“ Sequenzierung der Therapien gibt es für die Rezidivsituation in den Leitlinien nicht (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e.V., 2010, Mohty et al., 2011).

Die Wahl der Therapie richtet sich grundsätzlich neben den Erkrankungscharakteristika auch nach den Patientencharakteristika, Art und Zahl der vorausgegangenen Therapien, sowie Qualität und Dauer des Ansprechens auf die jeweils vorangegangene Therapielinie (Böhrer und Pönisch, 2001, Mohty et al., 2011).

In der Rezidivsituation werden deshalb insbesondere Faktoren wie die Aggressivität der Erkrankung, Endorganstatus der Patienten (z. B. Knochenmarkreserve, Nierenfunktion, Immunkfunktion) und vorbestehende Toxizitäten aus den vorhergehenden Therapielinien in die Therapieentscheidung einbezogen (Mohty et al., 2011).

Die Therapie des fortgeschrittenen Multiplen Myeloms (3. Therapielinie und aufwärts) wird deshalb durch mehrere Faktoren erschwert:

- Refraktärität des Myeloms gegen in Vortherapien angewendete Substanzen (Kumar et al., 2004, Schey und Ramasamy, 2011)
- zunehmende Immunsuppression (sowohl Myelom-induziert als auch aufgrund immunsuppressiver Vortherapien) (Cook und Campbell, 1999, Noonan und Borrello, 2011)
- Komorbiditäten wie z. B. Niereninsuffizienz und Neuropathie (Laubach et al., 2011, Dimopoulos et al., 2010)
- kumulative bzw. vorbestehende Toxizitäten wie z. B. Neuropathie und Myelosuppression/Myelotoxizität (Mohty et al., 2011)

Charakterisierung der Zielpopulation

Grundlage für die Charakterisierung der Zielpopulation stellen alle Patienten dar, die an einem symptomatischen Multiplen Myelom erkrankt sind. Ausgenommen sind Patienten, die an einem asymptomatischen Myelom erkrankt sind, da sie leitliniengemäß nicht therapiebedürftig sind. Die Zielpopulation ist zulassungsgemäß weiterhin beschränkt auf diejenigen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom, die bereits zwei Vortherapien erhalten haben (=Drittlinientherapie und spätere Linien). Die Patienten müssen zudem bereits Lenalidomid und Bortezomib erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

Die Beschreibung der Größe und Zusammensetzung der Zielpopulation erfolgt in Abschnitt 3.2.3.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Beschreibung des therapeutischen Bedarfs

Bei der Darstellung des therapeutischen Bedarfs für die Behandlung des Multiplen Myeloms wird auf die Kategorien *Mortalität*, *Morbidität* und *Lebensqualität* Bezug genommen, da diese der Nutzenbewertung des zu bewertenden Arzneimittels zugrunde liegen.

- **Mortalität**

Unbehandelt verstirbt die Hälfte der Myelom-Patienten innerhalb von sechs Monaten (Dietzfelbinger und Straka, 2012). Eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation kann ein medianes Gesamtüberleben von ca. fünf Jahren erzielen, sie ist jedoch nur für einen Teil der Patienten (guter Allgemeinzustand, meist ≤ 65 Jahre) geeignet (Dietzfelbinger und Straka, 2012, Palumbo et al., 2009). Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind und die lediglich eine konventionelle Chemotherapie erhalten, hatten vor Einführung der „neuen Substanzen“ Thalidomid und Bortezomib eine deutlich schlechtere Prognose mit einem medianen Gesamtüberleben von etwa drei Jahren (Sirohi und Powles, 2004, Dietzfelbinger und Straka, 2012). Der Einschluss der „neuen Substanzen“ in die Primärtherapie erhöht auch bei diesen Patienten das mediane Gesamtüberleben (Dietzfelbinger und Straka, 2012, Fischer et al., 2012). Vergleicht man jedoch das relative 5-Jahres-Überleben in den USA über alle Myelom-Patienten (41 %) mit dem von anderen Tumorerkrankungen, so finden sich die Überlebensraten beim Multiplen Myelom im unteren Teil der Skala: Zwar vor Pankreas-, Leber- und Lungenkarzinomen (6 %, 15 %, 17 %), aber deutlich hinter Brustkrebs (89 %), Darmkrebs (66 %) oder Non-Hodgkin-Lymphomen (68 %) (National Cancer Institute, 2013).

Die Integration der „neuen Substanzen“ Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid in die Therapie erreicht eine signifikante Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens nach dem ersten Rezidiv, wie Kumar et al. zeigen konnten (Kumar et al., 2008). In einer anderen Arbeit zeigen Kumar et al. aber auch, dass die weitere Prognose für diejenigen Patienten, welche die etablierten Rezidivtherapien mit Lenalidomid und Bortezomib ausgeschöpft haben, sehr ungünstig ist. Das mediane Gesamtüberleben dieser Patienten beträgt ohne weitere Therapie drei Monate (Kumar et al., 2012). Aufgrund der stets und schneller wiederkehrenden Rezidive erreichen alle Myelom-Patienten, so sie nicht vorher versterben, zwangsläufig diesen Erkrankungszeitpunkt. Gerade für diese Patienten besteht also ein großer therapeutischer Bedarf. Der medizinische Bedarf ist besonders ausgeprägt bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik (del17p, t(14;16), t(14;20)). Das mediane Gesamtüberleben dieser Patienten beträgt trotz Anwendung von Hochdosischemotherapie und neuen Substanzen weniger als zwei bis drei Jahre ab Diagnosestellung (Rajkumar, 2012, Dietzfelbinger et al., 2012). Bei diesen Patienten weisen die meisten Therapieschemata eine reduzierte Wirksamkeit auf, so dass auch für diese Patientenpopulation ein dringender therapeutischer Bedarf nach einer neuen Therapieoption besteht (Avet-Loiseau et al., 2010, Reece, 2011, Mateos et al., 2010).

Die Kombinationstherapie Pomalidomid mit niedrig-dosiertem Dexamethason (Pom+LD-Dex) zeigte in der MM-003-Studie (Zulassungsstudie) einen signifikanten und klinisch relevanten Gewinn im medianen Gesamtüberleben mit einer Halbierung des Sterberisikos (Pom+LD-Dex: nicht erreicht im Vergleich zu HD-Dex: 34,0 Wochen; HR 0,53; $p < 0,001$) (Tabelle 3-6). Die Patienten der Zulassungsstudie MM-003 litten an rezidiviertem, refraktärem Multiplen 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. Auch bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik wurde das mediane Gesamtüberleben in der genannten Größenordnung verbessert (Pom+LD-Dex: 51,3 Wochen im Vergleich zu HD-Dex: 24,6 Wochen; HR 0,52; $p = 0,01$).

- Morbidität

Patienten mit rrMM weisen mehrheitlich einen eingeschränkten Allgemeinzustand auf. So hatten 56 % der Teilnehmer in zwei großen rrMM-Studien drei Jahre nach Erstdiagnose einen *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) von 1 oder 2, was bereits eine signifikante Einschränkung der alltäglichen Lebensführung bedeutet (Dimopoulos et al., 2009, Dimopoulos et al., 2007, Weber et al., 2007). Die durch das Myelom induzierten Osteolysen, Knochenschmerzen und Myelosuppression (mit Infektneigung, Abgeschlagenheit und Blutungsrisiko) beeinflussen die Morbidität negativ. Weitere krankheitsassoziierte Schädigungen sind Niereninsuffizienz bis hin zum Nierenversagen und die fortschreitende Immunoparese, die in oft schweren Infektionen resultiert. Niereninsuffizienz und Infektionen sind nicht nur mit die häufigsten Todesursachen beim Multiplen Myelom, sondern auch patientenrelevante Morbiditäten. Auch myelombedingte Neuropathien kennzeichnen die Morbidität des rrMM. Alle genannten Faktoren verschlechtern sich im Verlauf der Erkrankung, so dass Patienten in späteren Therapielinien in stärkerem Maße betroffen sind (Abedinpour et al., 2012). Hinzu kommen beim fortgeschrittenen rrMM oft kumulative Toxizitäten durch die bereits durchlaufenen Therapieschemata (u. a. therapiebedingte Neuropathie, Myelo- und/oder Immunsuppression) sowie in einer relevanten Prozentzahl der Patienten die Ausbildung von extramedullären Weichteilplasmazytomen (Mohty et al., 2011, Cook und Campbell, 1999, Noonan und Borrello, 2011, Short et al., 2011). Zusammengenommen ist also die Krankheitslast der Patienten mit rrMM hoch und nimmt mit dem Fortschreiten der Erkrankung zu. Somit besteht ein erheblicher therapeutischer Bedarf, diese mit neuen wirksamen Substanzen, die gleichzeitig ein handhabbares Nebenwirkungsprofil aufweisen, zu senken.

Das Therapieschema Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason (Pom+LD-Dex) erzielt bei einer stark vorbehandelten Patientenpopulation mit rrMM (MM-003: median fünf Vortherapien) eine signifikante Erhöhung der Ansprechrates gegenüber der Vergleichstherapie sowie eine signifikante Verlängerung der progressionsfreien Zeit um mehr als das Doppelte (Tabelle 3-6). Ansprechen, d. h. eine relevante Verringerung des die Nieren schädigenden M-Proteins bei gleichzeitigem Stillstand der Knochensymptomatik, und Progression, welche die Symptome der Patienten verursacht bzw. verschlechtert, sind Ereignisse von unmittelbarer Patientenrelevanz (siehe Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2.). Pom+LD-

Dex führt durch die Verbesserung des Ansprechens sowie durch die Verlängerung der progressionsfreien Zeit zu einer Senkung der Symptomlast der Patienten. Zugleich zeigt die Kombination Pom+LD-Dex ein gut handhabbares Toxizitätsprofil mit überwiegend hämatologischen Nebenwirkungen, die durch den Einsatz entsprechender Supportivmaßnahmen und Dosisreduktionen adressiert werden können.

- Lebensqualität

Lebensqualität wird definiert als die „Zufriedenheit eines Individuums mit seiner bzw. ihrer physischen, emotionalen, seelischen und sozialen Situation“ (*QoL „...is the satisfaction of an individual with his or her physical, emotional, spiritual and social situation.“*) (Donnelly et al., 2001). Die Symptome, die typischerweise den Verlauf der Myelom-Erkrankung begleiten, gehen mit einem fortschreitenden Verlust aller der in dieser Definition genannten Aspekte der Lebensqualität einher (Gulbrandsen et al., 2004). In einer prospektiven Studie zeigten Mols et al. mittels der EORTC QLQ-C30 und -MY20-Fragebögen, dass die Lebensqualität von Myelom-Patienten im Vergleich zu Gesunden deutlich eingeschränkt ist (Mols et al., 2012). Insbesondere die myelombedingten Knochenschmerzen beeinträchtigen die Lebensqualität. Doch auch milde oder moderate Schmerzen, neurologische Symptome sowie Fatigue führen zu einer schlechteren Beurteilung der Lebensqualität durch die Betroffenen (Bumeder und Oduncu, 2012). Auch das soziale Funktionsniveau wurde als signifikant reduziert bewertet. Weiterhin zeigen 20 % der Myelom-Patienten signifikante Angstsymptome und 16 % Anzeichen einer Depression (Bumeder und Oduncu, 2012). Da die mit dem Myelom assoziierten Komorbiditäten sowie die behandlungsbedingten kumulativen Toxizitäten mit dem Fortschreiten der Erkrankung zunehmen, während sich gleichzeitig die Prognose bei Refraktärität gegen die etablierten Substanzen deutlich verschlechtert, ist ersichtlich, dass gerade Patienten mit fortgeschrittenem Myelom und nach multiplen Therapielinien deutliche Einschränkungen ihrer Lebensqualität zu befürchten haben.

Aus diesen Gründen führt insbesondere die Progression des MM zu Einschränkungen der Lebensqualität (Dimopoulos et al., 2011). Die möglichst langanhaltende Kontrolle der Erkrankung, die auch in der Verzögerung des Rezidivs besteht, ist somit ein Therapieziel mit erheblicher Patientenrelevanz (Straka et al., 2012). Ganz allgemein stellt die Verbesserung oder zumindest Aufrechterhaltung der Lebensqualität eines der hauptsächlichen Therapieziele bei Patienten mit Multiplem Myelom dar (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011).

Die Lebensqualität der Patienten bleibt unter Pom+LD-Dex im Vergleich zur Monotherapie mit hoch-dosiertem Dexamethason erhalten. Eine Behandlung mit Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason verlängert im Vergleich zur Monotherapie mit hoch-dosiertem Dexamethason die Zeit bis zur Progression um mehr als das Doppelte (Tabelle 3-6). Die im Rahmen der Zulassungsstudie durchgeführte Lebensqualitätsanalyse bestätigte, dass das Ansprechen einen positiven Einfluss auf die Bewertung der Lebensqualität durch die Patienten hat, ein Progress hingegen einen negativen. Auch die durch das Schema Pom+LD-Dex induzierten Toxizitäten sind bei der Mehrzahl der Patienten klinisch moderat und beeinträchtigen die Lebensqualität – wie durch die Patienten

dokumentiert - kaum. Es ist zu betonen, dass die Therapie mit Pom+LD-Dex trotz mehrfacher Vortherapien kaum periphere Neuropathie induziert, eine bei anderen Therapieschemata häufig anzutreffende, kumulative Nebenwirkung, welche die Lebensqualität der Betroffenen erheblich einschränkt (Delforge et al., 2010, Richardson et al., 2011). Wesentlich für den Erhalt der Lebensqualität ist zudem, dass Befragungen von Patienten mit unheilbaren Krebserkrankungen eine deutliche Präferenz für Therapien in Form von Tabletten anzeigten (Liu et al., 1997). Da Pom+LD-Dex oral appliziert wird, trägt die Kombination dieser Patientenpräferenz Rechnung.

Zusammenfassung des therapeutischen Bedarfs

Die Patienten mit rrMM sind von sich wiederholenden Rezidiven bedroht, die aufgrund der durch genetische Prozesse steigenden Aggressivität des Myeloms in immer kürzeren Abständen aufeinanderfolgen. Gleichzeitig sinkt die Lebensqualität der Patienten, da krankheitsbedingte Morbidität und therapiebedingte, kumulative Toxizitäten zunehmen. Zusätzlich erschweren die genannten Toxizitäten, Komorbiditäten, die fortschreitende Immunsuppression sowie die zunehmende Refraktärität des Myeloms gegen angewendete Substanzen die weitere Therapiewahl. Da das Multiple Myelom für die überwiegende Mehrzahl der Patienten eine unheilbare Krankheit ist, erreichen die Patienten, so sie nicht vorher versterben, den Punkt, an dem die etablierten Therapieschemata ausgeschöpft sind. Für Patienten, bei denen alle Behandlungsmöglichkeiten (u. a. Bortezomib und Lenalidomid) ausgeschöpft sind, ist die Prognose äußerst ungünstig: das mediane Gesamtüberleben dieser Patienten beträgt drei Monate (Kumar et al., 2012).

Es besteht ein dringender therapeutischer Bedarf für neue, wirksame und gleichzeitig verträgliche Therapien für diese Patientengruppe (Cavo et al., 2011).

Zusammenfassung des Beitrags von Pomalidomid zur Deckung des therapeutischen Bedarfs

Die folgende Tabelle 3-6 gibt die Ergebnisse der relevanten Effektivitätsparameter von Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason im Vergleich zur Monotherapie mit hoch-dosiertem Dexamethason aus der Zulassungsstudie MM-003 wieder:

Tabelle 3-6: Therapeutischer Nutzen durch Pom+LD-Dex sowie HD-Dex bei rrMM-Patienten

| CC-4047 MM-003 | Behandlung | ORR, % | TTP, Wochen | PFS, Wochen | OS, Wochen |
|--------------------------------------|------------|--------|-------------|-------------|---------------|
| 07.09.2012* medianer FU: 17,2 Wo | Pom+LD-Dex | 16,6 | 20,1 | 15,7 | n. e. (>48,0) |
| | HD-Dex | 3,9 | 8,3 | 8,0 | 34,0 |
| 01.03.2013** medianer FU: 43,0 Wo | Pom+LD-Dex | 31,0 | 20,2 | 17,2 | 54,6 |
| | HD-Dex | 10,0 | 9,0 | 8,2 | 34,8 |

Daten der ITT-Population, IMWG-Kriterien, ORR: Ansprechen \geq PR; FU: follow-up; n. e.: nicht erreicht; Wo: Wochen

*: Auswertung gemäß unabhängigem Komitee (IRAC) für Ansprechen und Progression (Endpunkte: ORR, TTP und PFS)

**: Auswertung gemäß Prüfarztbewertung für Ansprechen und Progression (Endpunkte: ORR, TTP und PFS)

Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist zu beachten, dass die Patienten der Studie an fortgeschrittenem, rezidiviertem, refraktärem Multiplem Myelom litten (median mehr als fünf Jahre seit Erstdiagnose), stark vorbehandelt waren (median fünf Vortherapien), und eine große Zahl der Patienten eine Hochrisikozytogenetik auswies (43 % im Pom+LD-Dex-Arm bzw. 37 % im HD-Dex-Arm).

Gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung liegt ein erheblicher Zusatznutzen u. a. vor, wenn die Überlebensdauer erheblich verlängert wird, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen gegenüber der Vergleichstherapie erreicht wird (Bundesministerium der Justiz, 2010). Da Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason das mediane Gesamtüberleben in einer stark vortherapierten, refraktären Patientenpopulation deutlich und in bisher nicht erreichter Weise verlängert, sowie durch erhöhte Ansprechraten und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens die Symptomlast der Patienten senkt und gleichzeitig kaum zusätzliche, schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen induziert, liegt ein **erheblicher** Zusatznutzen vor.

Neben der Deckung des therapeutischen Bedarfs über die gesamte Zielpopulation hat Pomalidomid folgende Vorteile bei bestimmten Patientengruppen:

- Patienten mit Hochrisikozytogenetik

Patienten mit Hochrisikozytogenetik (del17p, t(14;16), t(14;20)) weisen eine ungünstige Prognose und ein unbefriedigendes Ansprechen auf die meisten etablierten Therapien auf (Reece, 2011, Avet-Loiseau et al., 2010, Klein et al., 2011). Daten aus Phase-II-Studien zeigen, dass Pomalidomid bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik wirksam ist (ORR (\geq PR) Hochrisikogruppe: 74 % im Vergleich zu Niedrigrisikogruppe: 63 %, PFS nicht signifikant unterschiedlich, bei 1-3 Vortherapien) (Lacy et al., 2009, Schey und Ramasamy, 2011). Dies wurde in der Zulassungsstudie MM-003 bestätigt, in der kein substanzieller Unterschied in progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben zwischen Pomalidomid-behandelten Studienteilnehmern mit bzw. ohne Hochrisikozytogenetik festgestellt werden konnte (PFS HR: Hochrisiko 0,43 vs. non-Hochrisiko 0,41; OS HR: Hochrisiko 0,52 vs. non-Hochrisiko 0,63).

- Ältere Patienten

Ältere Patienten (>65 Jahre) stellen aufgrund ihres oft schlechteren Allgemeinzustandes sowie einer höheren Rate an Komorbiditäten eine besondere Risikogruppe dar, die insbesondere hohe Anforderungen an die Verträglichkeit der Therapie stellt (Palumbo et al., 2011). Pomalidomid wurde in der Zulassungsstudie MM-003 bei Patienten bis 86 Jahre angewendet, wobei insgesamt 45,5 % der Gesamtstudienpopulation älter als 65 Jahre war. Hierbei wurden keine Unterschiede in Bezug auf Wirksamkeit oder Verträglichkeit für die verschiedenen Altersgruppen gefunden.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Das Multiple Myelom macht 1 % aller bösartigen neoplastischen Erkrankungen sowie 13 % aller hämatologischen Krebserkrankungen aus (Palumbo und Anderson, 2011).

Als allgemein akzeptierte Datenquelle für die Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz des Multiplen Myeloms gelten für Deutschland die Zahlen des Robert Koch-Instituts (RKI). Die aktuellste durch das Robert Koch-Institut veröffentlichte Auswertung von 2012 basiert auf Daten aus allen Landeskrebsregistern aus dem Jahr 2008 (Robert Koch-Institut, 2012).

Die Auswertung des RKI fasst Erkrankungen mit dem ICD-10-Code C90 als *Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen* zusammen, der neben dem Multiplen Myelom (C90.0) auch die Plasmazellenleukämie (C90.1), das Extramedulläre Plasmozytom (C90.2) und das Solitäre Plasmozytom (C90.3) einschließt (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2013). Aus Online-Einträgen des Epidemiologischen Krebsregisters Saarland ist in diesem Kontext ersichtlich, dass der ICD-Code C90.0 (Multiples Myelom) innerhalb der Diagnosegruppe ICD C90 den weitaus größten prozentualen Anteil aufweist. Diese Einträge beziehen sich zwar noch auf die *Internationale Klassifikation der Krankheiten, 9. Revision* (ICD-9), sind aber im Sinne der Patientengruppierung auch auf die vom RKI verwendete 10. Revision (ICD-10) übertragbar. Im Rahmen eines Plausibilitätschecks für das Jahr 2010 waren im Saarland beispielsweise 74 Patienten registriert, die innerhalb der Diagnosegruppe ICD-Nr. 203 (Multiples Myelom und immunproliferative Neubildungen) gemeldet waren. Hiervon entfielen 69 Patienten auf die Untergruppe ICD 2030 (Multiples Myelom), kein Patient auf die Untergruppe Plasmazellen-Leukämie (ICD-Nr. 2031) und fünf Patienten auf die Untergruppe Sonstige immunproliferative Neubildungen (ICD-Nr. 2038) (Ministerium für Soziales, 2013). Hieraus geht hervor, dass der Anteil anderer Indikationen neben dem Multiplen Myelom an der ICD-Gruppe C90 vernachlässigbar gering ist. Aus diesem Grund werden im weiteren Verlauf der Berechnungen sowohl Inzidenz, als auch Mortalitätsdaten des RKI aus Diagnosegruppe ICD C90 ohne weitere Abzüge näherungsweise für den ICD C90.0 herangezogen (Robert Koch-Institut, 2012, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2013).

In Deutschland wurden im Jahr 2008 gemäß obiger pragmatischer Definition 5.630 Neuerkrankungen des Multiplen Myeloms diagnostiziert ((Robert Koch-Institut, 2012), Tabelle 3.24.1, S.112). Die Inzidenz des Multiplen Myeloms variiert nach Alter, Geschlecht und Ethnizität, wobei das Alter den stärksten Risikofaktor für das Auftreten der Erkrankung darstellt. Die mittlere jährliche altersspezifische Inzidenzrate steigt mit zunehmendem Alter

stark an und erreicht in der achten Lebensdekade den höchsten Wert. Gemäß den Angaben in nachfolgender Tabelle 3-7 machen die Neuerkrankten über 64 Jahre dabei 73 % der Inzidenz aus ((Robert Koch-Institut, 2012), S.114). Das mediane Alter bei Diagnose liegt bei ca. 70 Jahren (Palumbo et al., 2011).

Die 5-Jahresprävalenz des Multiplen Myeloms wurde für das Jahr 2008 vom Robert Koch-Institut mit 13.700 angegeben. Da keine Daten zur Gesamtprävalenz der Erkrankung zur Verfügung stehen, wird im Weiteren die 5-Jahresprävalenz auf Basis der RKI-Daten dargestellt (Robert Koch-Institut, 2012) (siehe Tabelle 3-8).

Zur altersspezifischen Prävalenz können - im Gegensatz zur Inzidenz - keine Angaben direkt aus dem Krebsregister des RKI abgerufen werden. Aus diesem Grund wurden aus dem Therapiemonitor Multiples Myelom (Oncology Information Service (O.I.s), 2011) Daten zur Verteilung der Prävalenz auf einzelne Altersgruppen übernommen. Die Daten des Therapiemonitor Multiples Myelom des Marktforschungsinstituts Oncology Information Service stammen aus einer deutschlandweiten Marktforschungsstudie aus dem Jahr 2011. Für diese deutschlandweite Analyse wurde für das 1. und 2. Quartal 2011 eine repräsentative Stichprobe hämatologischer/onkologischer Zentren definiert. Dazu wurden in einer Strukturanalyse vor der Patientendokumentation 936 Zentren zum Patientenaufkommen befragt, um das heterogene deutsche Gesundheitssystem aus Universitätskliniken, nicht universitären Krankenhäusern und niedergelassenen Hämatologen/Onkologen repräsentativ abzubilden. Hiervon antworteten 94 Zentren, von denen wiederum eine nach Institutionstyp/Fachrichtung und regional quotierte und geschichtete Stichprobe gezogen wurde. Insgesamt wurden letztendlich Daten von 478 Myelom-Patienten aus 58 Institutionen (10 Universitätskliniken, 27 städtische Krankenhäuser und 21 niedergelassene Praxen) vollständig dokumentiert und ausgewertet. 40 % der Patienten wurden in niedergelassenen Praxen und 60 % der Patienten in Krankenhäusern behandelt. Für die Auswertung infrage kamen solche Patienten, für die eine Therapieentscheidung getroffen wurde (Beginn, Änderung oder Ende der Therapie). Bei für die Stichprobe ausgewählten Patienten wurden retrospektiv alle Therapieschritte von der Erstdiagnose bis zur aktuellen Therapie dokumentiert. Die erfassten Daten wurden auf Plausibilität und Vollständigkeit hin überprüft und fehlende oder fragliche Angaben durch Nachfragen ergänzt.

Die altersspezifische 5-Jahresprävalenz in Tabelle 3-7 wurde auf Basis der 5-Jahresprävalenz von 13.700 Patienten des RKI und mittels der sich aus den Daten des Oncology Information Service ergebenden Anteilen errechnet.

Tabelle 3-7: Altersspezifische Inzidenz und Prävalenz

| | 0-14 | 15-39 | 40-44 | 45-49 | 50-54 | 55-59 | 60-64 | 65-69 | 70-74 | 75+ | gesamt |
|-------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---------------|
| Inzidenz* | - | 44 | 51 | 227 | 191 | 432 | 559 | 851 | 964 | 2.311 | 5.630 |
| Prävalenz** | - | 27 | 137 | 343 | 768 | 1.440 | 1.892 | 2.578 | 3.017 | 3.497 | 13.700 |

*Quelle: ((Robert Koch-Institut, 2012); Tabelle 3.24.2, S. 114) (Daten aus dem Jahr 2008)

**Quelle: Therapiemonitor Multiples Myelom (Oncology Information Service (O.I.s), 2011), Daten aus 2011 (478 Patienten), mit Hochrechnung auf 13.700 Patienten ((Robert Koch-Institut, 2012); Tabelle 3.24.1, S. 112)

Angesichts der in Tabelle 3-8 dargestellten Ergebnisse des RKI (Robert Koch-Institut, 2012) sind Männer etwas stärker betroffen als Frauen (siehe auch (Kyle et al., 2003, Lamerz, 2012)).

Tabelle 3-8: Geschlechtsspezifische Inzidenz und Prävalenz für das Jahr 2008

| Geschlecht | männlich | weiblich | gesamt |
|---------------------------|----------|----------|--------|
| Inzidenz RKI* | 2.980 | 2.650 | 5.630 |
| 5-Jahresprävalenz RKI* | 7.200 | 6.500 | 13.700 |

*Quelle: ((Robert Koch-Institut, 2012), Tabelle 3.24.1, S.112) (Daten aus dem Jahr 2008)

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nachfolgend werden Daten und Prognosen des RKI für das Jahr 2012 als Berechnungsgrundlage herangezogen, sowie eigene weiterführende Berechnungen zur Prognose der Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz in den nächsten fünf Jahren dargestellt.

Das RKI schreibt unter Berücksichtigung der aktuellen Bevölkerungsvorausrechnungen des Statistischen Bundesamtes alters- und geschlechtsspezifisch die Anzahl der Neuerkrankungen und die Prävalenz der letzten zehn Jahre fort. Durch die Berücksichtigung von Trends vergangener Jahre gehen auch anderweitige Entwicklungen, beispielsweise bedingt durch neue Diagnose- und Therapieoptionen vor dem Jahr 2008 zumindest implizit in die Schätzung des RKI mit ein (Robert Koch-Institut, 2012).

- Prognose der Inzidenz und Prävalenz des RKI für 2012

Die Prognose des RKI errechnet sich auf Basis der aktuellen Bevölkerungsvorausrechnungen des Statistischen Bundesamtes und der linearen Trends der geschätzten alters-, geschlechts- und lokalisationspezifischen (logarithmierten) Erkrankungsraten für Deutschland über die Jahre 1999-2008. Für das Jahr 2012 wird die Inzidenz auf 6.000, die Prävalenz auf 14.200 geschätzt ((Robert Koch-Institut, 2012), Tabelle 3.24.1, S.112).

- Eigene Berechnung auf Basis der RKI-Daten

Ausgehend von einer Prognose von 6.000 Neuerkrankten für das Jahr 2012 (Robert Koch-Institut, 2012) kann für das Jahr 2018 mit 6.616 Neuerkrankungen gerechnet werden (Tabelle 3-9). Die Werte für die Jahre 2009-2011 wurden anhand der mittleren jährlichen Steigerungsrate zwischen 2008 und 2012 bestimmt und mittels derselben Wachstumsrate (ca. 1,6 % pro Jahr) bis 2018 fortgeschrieben (Tabelle 3-9).

Die Prävalenz wird ebenfalls auf Grundlage der jährlichen Steigerungsrate geschätzt. Nachfolgend werden auch hier zur Berechnung der jährlichen Steigerungsrate die Angaben des RKI für das Jahr 2008 und die Prognose 2012 zugrunde gelegt (Robert Koch-Institut, 2012). Es ergibt sich eine jährliche Steigerungsrate von ca. 0,9 %, die bis 2018 fortgeschrieben wird. Für das Jahr 2018 wird somit eine 5-Jahresprävalenz von 14.995 erwartet (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Prognose der Entwicklung von Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms in Deutschland

| Jahr | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Inzidenz | 5.630 | 5.723 | 5.817 | 5.912 | 6.000 | 6.099 | 6.199 | 6.301 | 6.404 | 6.509 | 6.616 |
| Prävalenz | 13.700 | 13.825 | 13.951 | 14.078 | 14.200 | 14.330 | 14.460 | 14.592 | 14.725 | 14.860 | 14.995 |

Quelle: eigene Prognose auf Basis der jährlichen Wachstumsrate nach RKI 2012 ((Robert Koch-Institut, 2012), Tabelle 3.24.1, S. 112); grau hinterlegte Zellen: RKI 2012, Näherungswert auf Basis von ICD-C90 (Robert Koch-Institut, 2012)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|---|---|
| Pomalidomid | obere Grenze: 1.897 untere Grenze: 630 |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Die für die Jahre 2009-2013 auf Basis der RKI-Daten prognostizierten Inzidenzen für das Multiple Myelom bilden den Ausgangspunkt der schrittweisen Herleitung der Anzahl GKV-Versicherter in der Zielpopulation für Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason (Pom+LD-Dex). Der Einfachheit halber wird im Verlauf dieses Abschnitts die Bezeichnung „Pomalidomid“ synonym für Pom+LD-Dex verwendet.

Die Zielpopulation für eine Behandlung erwachsener Patienten mit Pomalidomid ist gemäß Zulassungstext durch folgende vier Charakteristika gekennzeichnet (Abschnitt 3.2.1):

- Vorliegen eines symptomatischen Multiplen Myeloms,
- mindestens zwei Vortherapien,
- Vorbehandlung mit Bortezomib und Lenalidomid und
- Progression unter der vorausgegangenen Therapie.

Zu der Größe der Zielpopulation für Pomalidomid sind keine publizierten Daten verfügbar. Daher wird zur Abschätzung der für eine Therapie mit Pomalidomid infrage kommenden Patientenzahl eine Berechnung der Zielpopulation durchgeführt, welche zusätzlich zu den RKI-Daten auf Daten aus einem nachfolgend beschriebenen deutschlandweiten klinischen Register zurückgreift.

Die oben genannte Vorbedingung „Progression unter der vorausgegangenen Therapie“ erfordert im Rahmen nachfolgender Kalkulationen keinen zusätzlichen Berechnungsschritt. Grund hierfür ist, dass Lenalidomid, ein für Patienten mit Multiplem Myelom und mindestens einer Vortherapie zugelassenes Arzneimittel, laut Fachinformation bis zur Progression gegeben wird, so dass die Einschränkung auf progrediente Patienten bei vorherig mit Lenalidomid behandelten Patienten immer gleichzeitig erfüllt ist. (Celgene Europe Limited, 2012). Während Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) zur Inzidenz und Mortalität bei Patienten mit Diagnose ICD-10 C90 vorliegen, sind die klinischen Landeskrebsregister in Deutschland derzeit noch nicht darauf ausgerichtet, detailliertere Angaben, beispielsweise zu anteiligen Behandlungen mit Bortezomib und Lenalidomid, oder zu Verweildauern von Patienten mit Multiplem Myelom nach einzelnen Therapielinien zu liefern. Die Herausforderung bei der Schätzung der Zielpopulation für Pomalidomid ist im Zulassungstext zu sehen, der eine Vorbehandlung mit Bortezomib und Lenalidomid zur notwendigen Bedingung macht. Dies ist gleichbedeutend mit einer Behandlung von Pomalidomid in nachfolgenden Therapielinien, d. h. nach mindestens zwei Vortherapien. In der Fachliteratur ergeben sich jedoch keine Angaben zu Patientenzahlen nach zwei und mehr als zwei Vortherapien. Für eine Detailanalyse der Versorgungssituation von Patienten mit Multiplem Myelom sind Daten aus einem klinischen Register daher gut geeignet. Es wurde eine Auswertung auf Basis der Daten des größten deutschen Krebsregisters in dieser Entität

herangezogen, um den Anteil an Patienten mit Multiplem Myelom und entsprechenden Vorbehandlungen mit Bortezomib und Lenalidomid ermitteln zu können. Eine Unterscheidung nach einzelnen Therapielinien ist auch für die Kostenberechnung im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers (Abschnitt 3.3) erforderlich. Durch die nachfolgend beschriebene Berechnung wird eine solche Unterscheidung gewährleistet. Hierbei ist die erste Therapielinie definiert als die Behandlung des Multiplen Myeloms nach Diagnosestellung, also ohne vorangegangene antineoplastische Vortherapie, und jede weitere Therapielinie n definiert als die Behandlung nach n-1 Vortherapien, also eine Vortherapie für die zweite Therapielinie, zwei Vortherapien für die dritte Therapielinie, drei Vortherapien für die vierte Therapielinie, vier Vortherapien für die fünfte Therapielinie und fünf Vortherapien für die sechste Therapielinie.

Zur Bestimmung des prozentualen Anteils an Bortezomib- und Lenalidomidvorbehandlungen sowie der Verweildauern je Therapielinie wurde eine Auswertung des *Tumorregisters Lymphatische Neoplasien* (TLN) der iOMEDICO AG vorgenommen, deren Ergebnisse entsprechend berücksichtigt und für eine Berechnung der Zielpopulation für Pomalidomid herangezogen wurden (iOMEDICO AG, 2013b). iOMEDICO ist eine *Clinical Research Organisation* (CRO) mit Expertise im Bereich Hämatologie und Onkologie sowie angrenzenden Fachbereichen, mit Schwerpunkt in der Durchführung klinischer und epidemiologischer Studienprojekte (iOMEDICO AG, 2013a). Nachfolgend wird in einem ersten Schritt die Datengrundlage des *Tumorregisters Lymphatische Neoplasien* (TLN) beschrieben. Zweitens werden die hieraus generierten Ergebnisse zu Verweildauern in einzelnen Therapielinien und anteiligen Bortezomib- und Lenalidomidvorbehandlungen je Therapielinie dargestellt. In zwei weiteren Abschnitten wird eine Berechnung der Zielpopulation für Pomalidomid vorgestellt, welche auf Inzidenzen und Mortalitätsdaten des RKI basiert und die Ergebnisdaten aus dem TLN zwecks Berechnung der Zielpopulation für Pomalidomid entsprechend berücksichtigt. Abschließend erfolgt eine Ergebnisvalidierung mittels der geschätzten Anzahl aktuell mit Lenalidomid behandelter Patienten.

1. Beschreibung des Tumorregisters Lymphatische Neoplasien (TLN) (iOMEDICO AG, 2013b)

Das TLN (NCT00889798) umfasst Daten einer offenen, multizentrischen, prospektiven, klinischen, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom, einer Chronischen Lymphatischen Leukämie oder einem Multiplen Myelom, die maximal vier Wochen vor oder sechs Wochen nach Einschluss eine systemische Therapie erhielten (behandlungsbedürftige Erkrankung). Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die sich zum Zeitpunkt des Einschlusses entweder in der ersten oder zweiten Therapielinie befanden.

Die Rekrutierung startete am 04.05.2009 und enthielt zum Stichtag 31.08.2012 Datensätze von insgesamt 2.897 Patienten, die in einem Zeitraum zwischen Mai 2009 und November 2011 in das Register aufgenommen wurden. Zu diesem Zeitpunkt waren deutschlandweit 111 Zentren an der Datenerhebung beteiligt, was einem Anteil von ca. 30-40 % der in Deutschland ambulant tätigen Hämatologen und Onkologen entspricht.

Nachfolgend wird der Datenbestand von 491 Patienten aus dem TLN berücksichtigt, bei denen ein Multiples Myelom diagnostiziert wurde ((iOMEDICO AG, 2013b), Kapitel 2.2, S. 1 und Kapitel 2.8, S. 3).

Zum Auswertungszeitpunkt war die Beobachtungszeit für die meisten Patienten noch nicht abgeschlossen. Die mediane Beobachtungszeit der Patienten mit Multiplem Myelom betrug 21 Monate und ist daher im Vergleich zur medianen progressionsfreien Zeit dieser Patienten sehr kurz. Hieraus ergibt sich eine große Unsicherheit der folgenden Berechnungen, die jedoch aufgrund mangelnder Alternativen für eine Abschätzung der Größe der Zielpopulation in Kauf genommen wird ((iOMEDICO AG, 2013b), Kapitel 2.9, S. 3).

Eine Therapielinie wird im Kontext lymphatischer Neoplasien entweder nach einer bestimmten Anzahl Behandlungszyklen oder spätestens durch eine Progression der Erkrankung determiniert. Nach einer Progression ist entweder die Behandlung mit einem bereits vorher erfolgreich eingesetzten Behandlungsschema oder aber ein Strategiewechsel möglich. Therapielinien werden im TLN so erfasst, wie sie die teilnehmenden Ärzte definieren und wie diese somit in der Krankenakte des individuellen Patienten dokumentiert sind. Bei der elektronischen Erfassung stehen die Art der eingesetzten Schemata bzw. therapeutischen Substanzen im Vordergrund der Auswertung. Ein Therapielinienwechsel ist hierbei nicht notwendigerweise bedingt durch eine klinische Progression. Auch eine Behandlungstoxizität oder der Wunsch des Patienten können mögliche Gründe für einen Strategiewechsel sein und somit einen Wechsel der Therapielinie darstellen ((iOMEDICO AG, 2013b), Kapitel 2.4, S. 2).

Die Erfassung des Therapieverlaufs von Patienten mit Multiplem Myelom erfolgt im TLN ab dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses prospektiv. Bei Einschlüssen von Patienten zur Zweitlinientherapie werden retrospektiv Daten zur Erstlinienbehandlung erhoben. Im TLN werden Daten bei Änderung der Behandlung, mindestens jedoch halbjährlich online in dem elektronischen System *iostudy office edc* durch Übertragung aus Patientenakten, Arztbriefen und ähnlichen Informationsquellen aktualisiert. Halbjährliche Auswertungen zwischen August 2009 und August 2012 weisen in Bezug auf die Anzahl insgesamt in das TLN rekrutierter Patienten einen annähernd linearen Verlauf auf. Rekrutierungen von Myelom-Patienten endeten im November 2011, da zu diesem Zeitpunkt die Rekrutierungsobergrenze von 500 Patienten erreicht wurde ((iOMEDICO AG, 2013b), Kapitel 2.8, S. 3).

Bei 491 der 500 Patienten mit Multiplem Myelom, die in das TLN eingeschlossen wurden, waren ausreichende Registerdaten für eine Auswertung verfügbar. Von diesen 491 Patienten wurden 388 zu Beginn ihrer ersten Therapielinie und 103 Patienten zu Beginn ihrer zweiten Therapielinie eingeschlossen. Da eine gemeinsame Auswertung der Patientengruppen, die in der ersten bzw. zweiten Therapielinie eingeschlossen wurden, für die Analyse von Verlaufsparemtern wie Verweildauer und Gesamtüberleben ungeeignet ist, werden für die weitere Berechnung nur diejenigen 388 Patienten berücksichtigt, die sich bei Einschluss in das Register in der ersten Therapielinie befanden ((iOMEDICO AG, 2013b), Tabelle 2 auf S. 4, sowie Kapitel 2.5, S. 2). Von diesen 388 Patienten erfolgte bei 86 Patienten eine Stammzelltransplantation, bei 302 Patienten wurde keine Stammzelltransplantation

durchgeführt. Von den 86 Patienten mit Stammzelltransplantation waren für 14 Patienten keine ausreichenden und somit auswertbaren Daten verfügbar. Von den verbleibenden 72 Patienten fand die Stammzelltransplantation in fünf Fällen als Folgetherapie nach Progression statt (siehe Übersicht in (iOMEDICO AG, 2013b), Kapitel 3.3, Abbildung 10, S. 22). Für die nachfolgende Berechnung der mittleren Verweildauer in der ersten Therapielinie wird auf die Daten der verbleibenden 67 Patienten Bezug genommen, deren Stammzelltransplantation als Initialtherapie durchgeführt wurde. Diese verbleibenden 67 Patienten wurden deshalb in den Berechnungen berücksichtigt, da die Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) festlegt, dass eine Stammzelltransplantation bei jüngeren Patienten unter 65 Jahren als Bestandteil der ersten Therapielinie durchgeführt werden sollte (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e.V., 2010).

Zum 31.08.2012 waren unter den 302 nicht stammzelltransplantierten Patienten (NSZT) 68 % (n=205) in der ersten Therapielinie, 23 % (n=70) in der zweiten Therapielinie, 6 % (n=19) in der dritten Therapielinie und 2 % (n=5) bzw. 1 % (n=3) in der vierten, respektive fünften Therapielinie. Insbesondere in späteren Therapielinien liegt derzeit somit nur eine sehr geringfügige Datengrundlage aus dem TLN vor ((iOMEDICO AG, 2013b), Kapitel 3.2, Abbildung 3, S. 5).

2. Präsentation von Daten aus dem TLN - mittlere Verweildauern und Prozent Vorbehandlungen mit Bortezomib und Lenalidomid

Nachfolgend werden mit a) den mittleren Verweildauern je Therapielinie und b) dem Anteil Vorbehandlungen mit Bortezomib und Lenalidomid je Therapielinie in % diejenigen Inputvariablen für die Berechnung dargestellt, die direkt aus dem TLN generiert werden können.

Im Zusammenhang mit der Berechnung der Zielpopulation für Pomalidomid sei einleitend auf die Bedeutung der ersten und zweiten Therapielinien im Kontext nachfolgender Berechnungen hingewiesen. Der Indikationstext von Pomalidomid macht mindestens zwei Vortherapien, darunter Bortezomib und Lenalidomid, zur notwendigen Vorbedingung für eine Verordnung von Pomalidomid. Nachfolgend ist daher dokumentiert, dass die Zielpopulation für Pomalidomid in der ersten und zweiten Therapielinie jeweils 0 % der verfügbaren Patienten entspricht. Dennoch müssen die erste und die zweite Therapielinie bei den Berechnungen der Zielpopulation für Pomalidomid mit berücksichtigt werden, um berechnen zu können, wie viele Patienten zu welchem Zeitpunkt in die dritte bzw. spätere Therapielinien eintreten und somit erstmals für eine Behandlung mit Pomalidomid infrage kommen.

a) Verweildauern innerhalb einzelner Therapielinien

Die Behandlung des Multiplen Myeloms unterscheidet sich bei Patienten, die bereits eine Stammzelltransplantation erhalten haben (SZT-Patienten), von den Patienten, bei denen keine Stammzelltransplantation durchgeführt werden konnte (nicht stammzelltransplantierte, NSZT-Patienten) (siehe Abschnitt 3.2.1). Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt daher

unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Verweildauern in den jeweiligen Therapielinien für SZT- und NSZT-Patienten. Hierzu wurde das Ergebnis der iOMEDICO-Auswertung übernommen ((iOMEDICO AG, 2013b), Tabelle 2, S. 4). Demnach ist von einem NSZT-Anteil von 77,8 % und einem SZT-Anteil von 22,2 % auszugehen.

Bei Verwendung des SZT-Anteils aus dem TLN zur Abschätzung des SZT-Anteils in der deutschen Gesamtbevölkerung kann eine Verzerrung wegen der überwiegend ambulant behandelten Patienten im TLN nicht ausgeschlossen werden. Zur Abschätzung dieser potenziellen Verzerrung wurden die Berechnungen zusätzlich mit einem SZT-Anteil von 29,7 % durchgeführt. Dieser Wert berechnet sich aus einer Summe von 188 allogenen und 1.565 autologen Stammzelltransplantationen im Jahr 2011 (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST), 2011), geteilt durch eine geschätzte Inzidenz von 5.912 Neuerkrankungen desselben Kalenderjahres (Schätzungen aus (Robert Koch-Institut, 2012)). Angesichts der in Abschnitt 3.2.1 dokumentierten Tatsache, dass es sich bei allogenen Stammzelltransplantationen um einen potenziell kurativen Ansatz handelt, könnte dieser Anteil an Patienten, zumindest teilweise, für die Zielpopulation von Pomalidomid irrelevant sein. Für den Fall, dass lediglich der Anteil autologer Stammzelltransplantationen berücksichtigt wird, reduziert sich der SZT-Anteil auf $1.565/5.912 = 26,5 \%$.

Nachfolgend lässt sich dokumentieren, dass sich aus einer Variation des Anteils an SZT-Patienten nur sehr geringfügige Veränderungen der Ergebnisse für die Zielpopulation von Pomalidomid ergeben. Das Basis-Szenario reduziert sich hierbei nur geringfügig um ca. 5 % (siehe nachfolgenden Punkt 4). Aus diesem Grund geht in die weiteren Berechnungen der ersten Therapielinie der SZT-Anteil von 22,2 % ein, der dem TLN entnommen wurde. Für Patienten mit Stammzelltransplantation (SZT) sowie für nicht stammzelltransplantierte Patienten (NSZT) wurden die Verweildauern der ersten Therapielinie jeweils separat ermittelt. Die Verweildauer ist dabei als die Zeitspanne von Beginn einer Therapielinie bis zum Beginn einer nachfolgenden Therapielinie, bzw. bis zum Tod oder Studienabbruch definiert. Die Verweildauer setzt sich somit zusammen aus der Dauer der Behandlung und einem sich möglicherweise hieran anschließenden therapiefreien Intervall ((iOMEDICO AG, 2013b), Kapitel 3.2, S. 13).

Verweildauern innerhalb der einzelnen Therapielinien bei NSZT-Patienten

Methodische Überlegungen zur Zeitspanne von Primärdiagnose bis Therapiebeginn

Die Zeitspanne von Primärdiagnose bis Behandlungsbeginn variiert erheblich. Die Verteilung ist extrem rechtsschief mit vielen sehr kurzen und einigen wenigen sehr langen Verweildauern ((iOMEDICO AG, 2013b), Kapitel 3.2, Abbildung 4, S. 11). Diese Verteilung resultiert aus der hohen Variabilität des initialen Krankheitsverlaufs bei Patienten mit Multiplem Myelom. Während bei den meisten diagnostizierten Patienten ein initial bereits aggressiver Krankheitsverlauf eine schnelle Behandlung erfordert, treten bei einem geringeren Anteil an diagnostizierten Patienten längere subklinische Phasen auf. Im Folgenden wird diese subklinische Phase Schwelendes Multiples Myelom (*Smouldering Multiple Myeloma*, SMM) genannt.

Aufgrund der stark rechtsschiefen Verteilung ist eine Schätzung der Zeit von Primärdiagnose bis Therapiebeginn mit einer großen Unsicherheit behaftet. Da jedoch beim überwiegenden Anteil der Patienten mit einem schnellen Therapiebeginn innerhalb von zwei Monaten zu rechnen ist ((iOMEDICO AG, 2013b), Kapitel 3.2, Abbildung 4, S. 11), wird die Zeit von Primärdiagnose bis Therapiebeginn bei der Berechnung der Verweildauer in der ersten Therapielinie nachfolgend vernachlässigt. Dies erscheint auch vor dem Hintergrund gerechtfertigt, dass der prozentuale Anteil von Patienten mit SMM nachfolgend nicht berücksichtigt wird, da diese Patientengruppe nicht behandlungsbedürftig und somit nicht Teil der Zielpopulation ist.

Methodische Überlegungen zur Verwendung von mittleren im Vergleich zu medianen Verweildauern

Für die nachfolgende Berechnung stellt sich die Frage einer Berücksichtigung von mittleren im Vergleich zu medianen Verweildauern. Die nachfolgende Schätzung der Zielpopulation für Pomalidomid basiert faktisch auf einer Addition individueller Verweildauern über einzelne Therapielinien hinweg. Dieser Aspekt spricht für eine Berücksichtigung von Verweildauermittelwerten je Therapielinie. Durch Verweildauermittelwerte wird zudem der Tatsache Rechnung getragen, dass eine Gruppe Patienten mit überproportional gutem klinischen Ansprechen der Erkrankung, d. h. höheren Remissionsraten und längerem progressionsfreiem Überleben, aufgrund hieraus resultierender längerer Vortherapien auch erst zu jeweils späteren Zeitpunkten für eine Behandlung mit Pomalidomid infrage kommt. Aus dem TLN ergab sich zudem, dass bei einem Verweildauermittelwert von 30,1 Monaten die mediane Verweildauer in der ersten Therapielinie zum Zeitpunkt der iOMEDICO-Auswertung für SZT-Patienten noch nicht erreicht wurde. Statistiken der ersten Therapielinie konnten für stammzelltransplantierte (SZT-) und nicht stammzelltransplantierte (NSZT-) Patienten jedoch nicht kombiniert werden, da eine Sensitivitätsanalyse unterschiedlicher prozentualer Anteile an SZT-Patienten für die Berechnungen erforderlich war. Auch dies erforderte eine Verwendung mittlerer Verweildauern als Bestandteil der Berechnungen.

An diesem Punkt der Berechnungen ist eine verbleibende Unsicherheit bei der Schätzung von Kaplan-Meier-Mittelwerten einzuräumen. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass statistische Unsicherheiten durch die 95 %-Konfidenzintervalle einzelner mittlerer Verweildauern, eine Bildung von Ober- und Untergrenzen und die Durchführung von Sensitivitätsanalysen berücksichtigt werden. Zudem wird das Basis-Szenario selbst nachfolgend einer externen Validierung mittels der Anzahl mit Lenalidomid behandelter Patienten unterzogen.

Mittlere Verweildauern in den einzelnen Therapielinien aus dem TLN

Tabelle 3-11 gibt einzelne Rechenergebnisse für nicht stammzelltransplantierte (NSZT-) Patienten wieder. Konkret gehen zur Berücksichtigung des oben genannten statistischen Unsicherheitsbereichs in das Basis-Szenario der nachfolgenden Berechnungen die Kaplan-Meier (KM)-Mittelwerte pro Therapielinie sowie in ein Low- bzw. High-Szenario die untere bzw. obere Grenze des Kaplan-Meier-Konfidenzintervalls (KI) ein. Die Berechnung des

Konfidenzintervalls erfolgt dabei aus dem errechneten Standardfehler der mittleren Verweildauer je Therapielinie (obere Grenze KI = KM-Mittelwert + (1,96 x Standardfehler); untere Grenze KI = KM-Mittelwert - (1,96 x Standardfehler)) ((iOMEDICO AG, 2013b), Kapitel 3.2, S. 14, Tabelle 10).

Tabelle 3-11: Mittlere Verweildauern in Monaten für NSZT-Patienten pro Therapielinie

| | Verweildauer in Monaten | | | | | |
|-----------------------|-------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | Linie 1 | Linie 2 | Linie 3 | Linie 4 | Linie 5 | Linie 6 |
| Low-Szenario | 22,7 | 20,1 | 13,9 | 6,8 | 5,9 | 4,6 |
| Basis-Szenario | 20,9 | 16,8 | 10,8 | 4,6 | 3,3 | 2,0 |
| High-Szenario | 19,1 | 13,5 | 7,7 | 2,4 | 0,7 | 0,1 |

Mittlere Verweildauern für das Basis-Szenario der Therapielinien 5 und 6 wurden aufgrund zu geringer Fallzahlen aus einer exponentiellen Trendfortschreibung der Verweildauern vorangegangener Therapielinien errechnet (Abbildung 3-2). Für die beiden Low-/High-Szenarien dieser letzten beiden Therapielinien wurde die obere bzw. untere Grenze des Konfidenzintervalls jeweils auf Basis des Mittelwerts aus den Standardfehlern der ersten bis vierten Therapielinie berechnet.

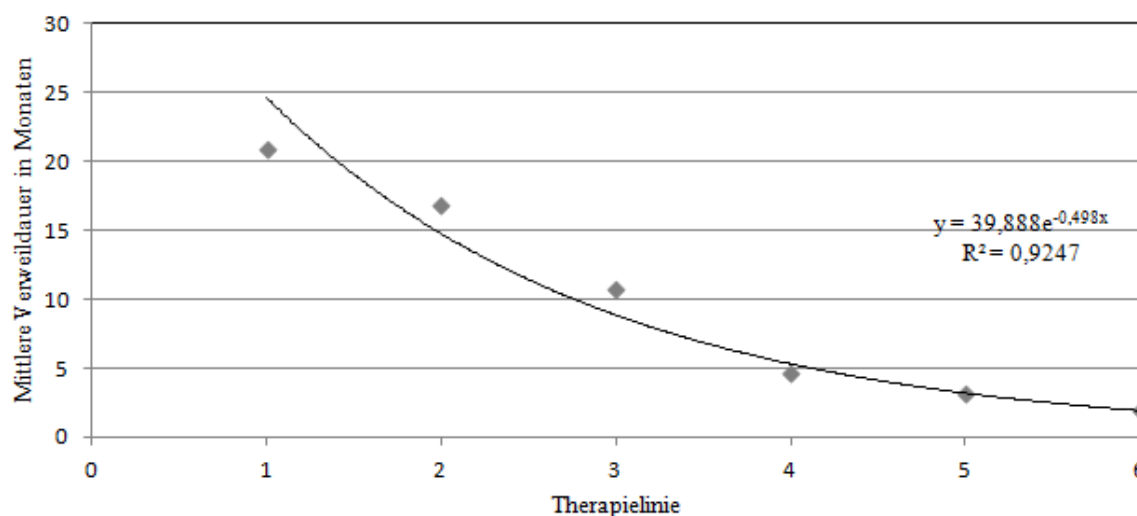


Abbildung 3-2: Schätzung der Verweildauern der Therapielinien 5 und 6 durch exponentielle Trendfortschreibung der vorhergehenden Therapielinien

Je länger die linienspezifischen Verweildauern, desto länger verbleiben Patienten anfänglich in der ersten und zweiten Therapielinie. Umso geringer ist somit die Anzahl an Patienten, die über einen berechneten Fünfjahreszeitraum für eine Behandlung mit Pomalidomid ab Eintritt in die dritte Therapielinie infrage kommt. Aus diesem Grund wird das Szenario mit entsprechend längeren Verweildauern als Low-Szenario gekennzeichnet. Je kürzer hingegen

die mittlere Verweildauer je Therapielinie, desto höher ist auch die Anzahl an Patienten, die für eine Behandlung mit Pomalidomid infrage kommt. Entsprechend wird letzteres Szenario als High-Szenario bezeichnet.

Verweildauern innerhalb der einzelnen Therapielinien bei SZT-Patienten

Insgesamt lagen aus der Gruppe der 86 SZT-Patienten mit Erstlinieneinschluss für 72 dieser Patienten auswertbare prospektive Verlaufsdaten vor. Patienten, die zu Beginn ihrer Zweitlinientherapie in das TLN eingeschlossen wurden, konnten nachfolgend aus denselben Gründen wie NSZT-Patienten nicht in den Berechnungen mit berücksichtigt werden.

Die Definition der Therapielinien für die Auswertung der SZT-Patientengruppe unterscheidet sich von der Definition der NSZT-Patienten. Systemische Therapien, die vor einer SZT abgeschlossen wurden, werden als prä-SZT-Therapien zusammengefasst. Von den 72 Patienten, die zu Beginn ihrer ersten Therapielinie eingeschlossen wurden, erhielten fünf Patienten eine prä-SZT-Therapie. Die mittlere Verweildauer der Erstlinientherapie betrug innerhalb der Gruppe der verbleibenden 67 SZT-Patienten 30,1 Monate ((iOMEDICO AG, 2013b), Kapitel 3.3, S. 28). In einem Flussdiagramm ((iOMEDICO AG, 2013b), Kapitel 3.3, Abbildung 9, S. 21) ist dargestellt, wie die Subgruppe der 67 auswertbaren Patienten mit initialer SZT auf Basis individueller Ausschlusskriterien letztendlich identifiziert wurde.

Aufgrund der im Verhältnis zum Krankheitsverlauf kurzen Beobachtungsdauer des TLN wurden zum Zeitpunkt der Sonderauswertung kaum SZT-Folgetherapien nach Eintritt in die zweite Therapielinie dokumentiert. Eine Datenbasis von insgesamt nur acht Patienten für alle folgenden Therapielinien war zu klein, um verlässliche Aussagen zu Verweildauern für die einzelnen nachfolgenden Therapielinien treffen zu können. Nachfolgend wird daher davon ausgegangen, dass die mittleren Verweildauern in den einzelnen Therapielinien bei Patienten mit mindestens einer Vortherapie nicht signifikant durch die Art der Erstlinientherapie (SZT im Vergleich zu NSZT) beeinflusst werden. Auf Basis dieser Annahme wird ab Eintritt in die zweite Therapielinie von denselben Verweildauern für SZT-Patienten und NSZT-Patienten ausgegangen. Diese Annahme ist angesichts empirischer Ergebnisse vertretbar. So hat eine Subgruppenanalyse von Patienten aus den Zulassungsstudien MM-009 und MM-010, die nach mindestens einer Vortherapie mit Lenalidomid+Dexamethason behandelt wurden, keine signifikanten Unterschiede im progressionsfreien Überleben sowie im Gesamtüberleben zwischen stammzelltransplantierten und nicht stammzelltransplantierten Patienten ergeben (Dimopoulos et al., 2007, Weber et al., 2007, Dimopoulos et al., 2009). Zudem erscheint es gerechtfertigt davon auszugehen, dass sich dieses Ergebnis im Setting des rezidierten bzw. refraktären Multiplen Myeloms auch in den letzten fünf Jahren nicht aufgrund von Zulassungen weiterer Arzneimittelkombinationen zur Erstlinienbehandlung verändert hat, so dass die damaligen Erkenntnisse aus den Zulassungsstudien MM-009 und MM-010 von Lenalidomid+Dexamethason auch heute noch ihre Gültigkeit haben. Nach der Zulassung von Lenalidomid+Dexamethason für eine Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom nach mindestens einer Vortherapie durch die Europäische Kommission im Juni 2007 (European Commission, 2007), folgten im Jahr 2008 für neu diagnostizierte Patienten, die nicht für eine Stammzelltransplantation infrage kommen, mit Melphalan, Prednison und Thalidomid (MPT)

(European Commission, 2008) sowie Bortezomib (Velcade®), Melphalan und Prednison (VMP) (European Medicines Agency (EMA), 2008) zwei weitere zugelassene Behandlungsmöglichkeiten (siehe Veröffentlichungen zu den entsprechenden Ergebnissen der Phase-III-Studien für Lenalidomid+Dexamethason (Dimopoulos et al., 2007, Weber et al., 2007, Dimopoulos et al., 2009), MPT (Facon et al., 2007, Hulin et al., 2009) und VMP (San Miguel et al., 2008, Mateos et al., 2010), sowie Abschnitt 3.2.1).

In Bezug auf die Effektivität von Lenalidomid+Dexamethason als Folgebehandlung wurde zwischen dem Kontrollarm (VMP) und dem Vergleichsarm (MP) innerhalb der VISTA-Studie ein ähnlich hohes Gesamtansprechen auf Lenalidomid+Dexamethason festgestellt. Dieses war mit anderen Worten unabhängig von der Art der vorausgegangenen Erstlinienbehandlung. Somit hatte die Erstlinientherapie - Bortezomib (Velcade®), Melphalan und Prednison (VMP), verglichen mit Melphalan und Prednison (MP) (Mateos et al., 2010) - keinen nachhaltigen Einfluss auf das darauf folgende Therapieergebnis.

Bei Annahme der gleichen Ergebnisse der Verweildauern bei SZT-Patienten wie für die NSZT-Patienten aus Tabelle 3-11 ergeben sich die in Tabelle 3-12 dargestellten mittleren Verweildauern für SZT-Patienten, die in den Therapielinien 2 bis 6 mit den Ergebnissen für NSZT-Patienten aus Tabelle 3-11 gleichgesetzt werden (siehe (iOMEDICO AG, 2013b), S. 28 für Angaben zu Therapielinie 1).

Tabelle 3-12: Mittlere Verweildauern in Monaten für SZT-Patienten pro Therapielinie

| | Verweildauer in Monaten | | | | | |
|-----------------------|-------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | Linie 1 | Linie 2 | Linie 3 | Linie 4 | Linie 5 | Linie 6 |
| Low-Szenario | 32,6 | 20,1* | 13,9* | 6,8* | 5,9* | 4,6* |
| Basis-Szenario | 30,1 | 16,8* | 10,8* | 4,6* | 3,3* | 2,0* |
| High-Szenario | 27,5 | 13,5* | 7,7* | 2,4* | 0,7* | 0,1* |

*Verweildauern wurden entsprechend der NSZT-Patienten übernommen.

Kombinierte Verweildauern in der ersten Therapielinie bei NSZT/SZT-Patienten

Zur Berechnung einer mittleren Verweildauer innerhalb der Erstlinientherapie wurde ein gewichteter Durchschnitt der mittleren Verweildauern von NSZT- und SZT-Patienten errechnet. Der prozentuale Anteil an SZT-Patienten ergibt sich mit 22,2 % aus den jeweiligen Erstlinieneinschlüssen des TLN ((iOMEDICO AG, 2013b); Kapitel 3.1, Tabelle 2, S. 4). Die mittlere Verweildauer in der ersten Therapielinie ergibt somit 22,9 Monate ($30,1 \times 22,2 \% + 20,9 \times 77,8 \%$). Die oberen und unteren Konfidenzintervalle wurden auf analoge Weise als gewichtete Durchschnitte ermittelt. Trotz des in Tabelle 3-13 dargestellten, kombinierten Datensatzes wird eine Unterscheidung der beiden Patientengruppen mit und ohne Stammzelltransplantation weiterhin aufrechterhalten. Dies ist insofern von Bedeutung, als dass Änderungen im prozentualen Anteil an stammzelltransplantierten Patienten eine Auswirkung auf den gewichteten Mittelwert der Verweildauer in der ersten Therapielinie

haben und somit auch das Ergebnis der Zielpopulation von Pomalidomid beeinflussen. Für eine nachfolgende Sensitivitätsanalyse in Bezug auf den prozentualen Anteil von Patienten mit Stammzelltransplantation ist diese Unterscheidung somit weiterhin von Bedeutung.

Tabelle 3-13: NSZT/SZT kombinierte mittlere Verweildauern in Monaten pro Therapielinie

| | Verweildauer in Monaten | | | | | |
|-----------------------|-------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | Linie 1 | Linie 2 | Linie 3 | Linie 4 | Linie 5 | Linie 6 |
| Low-Szenario | 24,9 | 20,1 | 13,9 | 6,8 | 5,9 | 4,6 |
| Basis-Szenario | 22,9 | 16,8 | 10,8 | 4,6 | 3,3 | 2,0 |
| High-Szenario | 21,0 | 13,5 | 7,7 | 2,4 | 0,7 | 0,1 |

b) Anteil Vorbehandlungen mit Bortezomib und Lenalidomid je Therapielinie in % aus dem TLN

Die prozentualen Anteile der mit Bortezomib und Lenalidomid vorbehandelten NSZT-Patienten können für die Therapielinien 1 bis 5 ebenfalls den Daten der TLN-Auswertung von iOMEDICO entnommen werden. Hierbei geht für einzelne Therapielinien der Anteil mit Bortezomib und Lenalidomid vorbehandelter Patienten in die Berechnungen ein. Dieser Anteil setzt sich aus zwei Patientengruppen zusammen. Zum einen sind dies Patienten, die seit der jeweils vorhergehenden Therapielinie erstmalig sowohl Bortezomib als auch Lenalidomid im Verlauf ihrer vorangegangenen Therapien erhalten haben und damit in der betrachteten Therapielinie, also nach Progression der Erkrankung, erstmalig für eine Therapie mit Pomalidomid infrage kommen. Zum anderen beinhaltet der Anteil mit Bortezomib und Lenalidomid vorbehandelter Patienten in einer bestimmten Therapielinie auch diejenigen Patienten, die in weiter zurückliegenden Therapielinien bereits sowohl Bortezomib als auch Lenalidomid im Verlauf ihrer Therapie erhalten haben. Da die Berechnung die Zielpopulation zum Zeitpunkt des Markteintritts von Pomalidomid herleitet, kommen nicht nur erstmalig mit Bortezomib und Lenalidomid vorbehandelte Patienten für die Schätzung der Zielpopulation infrage.

Zu Beginn der sechsten Therapielinie wird mangels aussagekräftiger Daten eine 100 %ige Vorbehandlung mit Bortezomib und Lenalidomid angenommen. In der fünften Therapielinie liegt der Prozentsatz bereits bei 87,5 % ((iOMEDICO AG, 2013b), Kapitel 3.1, Tabelle 5, S. 9), so dass eine solche Annahme bei Eintritt in die sechste Therapielinie, auch angesichts weniger noch verbleibender therapeutischer Alternativen, gerechtfertigt erscheint. Bei einem Patienten aus der Zielpopulation von Pomalidomid kann davon ausgegangen werden, dass dieser Pomalidomid spätestens bis zum Eintritt in die sechste Therapielinie erhalten wird. Todesfälle, d. h. Patienten, die eine nachfolgende Therapielinie erst gar nicht erreichen, müssen nachfolgend separat berücksichtigt werden. Diese Thematik wird unter „3. Präsentation von Daten aus anderen Quellen“ behandelt.

Wie schon im Fall der mittleren Verweildauern, liefern die Ergebnisse der TLN-Auswertung aufgrund kleiner Fallzahlen bei den SZT-Patienten ebenfalls keine verlässlichen Angaben zum Status der Vorbehandlung der Patienten. Aus diesem Grund werden die Prozentanteile der gemäß Zulassungstext vorbehandelten Patienten unter den NSZT-Patienten in den jeweiligen Therapielinien auch für die SZT-Patienten als Näherungswert übernommen.

Zur Darstellung der statistischen Unsicherheit der Ergebnisse der TLN-Auswertung, werden neben den beobachteten Anteilen aus dem Basis-Szenario auch die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls (Berechnung nach Clopper-Pearson (Dunnigan, 2008)) als Low-Szenario und die obere Grenze als entsprechendes High-Szenario ausgewertet (Tabelle 3-14). Je höher der Anteil der mit Bortezomib und Lenalidomid vorbehandelten Patienten, desto höher die hieraus resultierende Zielpopulation für Pomalidomid.

Tabelle 3-14: Anteil vorbehandelter Patienten zu Beginn einer jeweiligen Therapielinie

| | Anteil mit Bortezomib und Lenalidomid vorbehandelter Patienten, in % | | | | | |
|-----------------------|--|---------|---------|---------|---------|---------|
| | Linie 1 | Linie 2 | Linie 3 | Linie 4 | Linie 5 | Linie 6 |
| Low-Szenario | 0,0 | 0,0 | 26,6 | 35,3 | 47,3 | 100,0 |
| Basis-Szenario | 0,0 | 0,0 | 36,1 | 55,6 | 87,5 | 100,0 |
| High-Szenario | 0,0 | 0,0 | 46,5 | 74,5 | 99,7 | 100,0 |

3. Präsentation von Daten aus anderen Quellen

Für die nachfolgenden Berechnungen wurden neben den im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen Variablen aus dem TLN vier weitere Variablen herangezogen. Hierbei handelt es sich um

- a) Monatliche Inzidenz des Multiplen Myeloms (RKI gemäß ICD-10 C90)
- b) Prozentuale Anteile an Patienten mit Smouldering Multiplem Myelom (SMM)
- c) Fünfjahres-Überlebensraten des Multiplen Myeloms (ebenfalls Daten des RKI gemäß ICD-10 C90)
- d) Anteil GKV-Versicherter

a) Monatliche Inzidenz des Multiplen Myeloms

Bei dem nachfolgend beschriebenen Ansatz handelt es sich um eine monatliche, inzidenzbasierte Berechnung zwecks Ermittlung potentiell mit Pomalidomid behandelbarer MM-Patienten zum 31.12.2013. Hierzu werden zwischen Januar 2009 und Dezember 2013, also über einen Zeitraum von fünf Jahren, jeweils pro Monat die Anzahl neu erkrankter Patienten den Berechnungen zugeführt. Die monatlichen Inzidenzen wurden aus den RKI-

Statistiken und den eingangs für die Jahre 2009, 2010, 2011, 2012 und 2013 extrapolierten Inzidenzzahlen, jeweils geteilt durch zwölf Monate, ermittelt.

b) Ermittlung und Abzug des prozentualen Anteils an Patienten mit Smouldering Multiple Myelom (SMM)

Ein SMM ist eine asymptomatische und somit auch nicht behandlungsbedürftige Form des Multiplen Myeloms (Abschnitt 3.2.1). Patienten mit SMM sind per Definition bereits als Myelomfälle diagnostiziert, befinden sich jedoch noch nicht in einem behandlungsbedürftigen Stadium. Aus diesem Grund wird der bestehende Prozentsatz an SMM-Patienten aus den monatlichen Inzidenzzahlen herausgerechnet.

Zur Ermittlung des Anteils an Patienten mit SMM wurde eine Literaturrecherche durchgeführt. In acht identifizierten Publikationen wurden Angaben zum Anteil der Patienten mit SMM gemacht (Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Ergebnisse der Literaturrecherche zum Anteil Patienten mit SMM

| prozentualer Anteil SMM | Zeitraum | Anzahl analysierter, neu diagnostizierter Myelom-Patienten | Publikationen |
|-------------------------|-----------|--|---|
| 8 % * | 1970-1995 | 3.549 | (Kyle et al., 2007) |
| 14 % | 1986 | 345 | (Riccardi et al., 1991) |
| 15 % * | 1974-1991 | 638 | (Dimopoulos et al., 1993) (Dimopoulos et al., 2000) (Rajkumar, 2003) (Kyle und Rajkumar, 2004) (Rajkumar, 2005) |
| 34 % | 1987-1990 | 341 | (Riccardi et al., 1991) |
| 44 % | 1984-1986 | 162 | (Wisloff et al., 1991) |

*Angaben wurden aufgrund Ihrer Aktualität und Häufigkeit für die Berechnung herangezogen.

Grundsätzlich ist das SMM, da es nicht symptomatisch verläuft, ein Befund, dessen Anteil durch eine entsprechende Diagnostik bedingt ist. Bei stichprobenartigen Analysen in unterschiedlichen Zentren wurden hierbei teils unterschiedliche Ergebnisse generiert. Die Bewertung der in Tabelle 3-15 genannten Literaturangaben erfolgte im Hinblick auf die jeweils ausgewerteten Patientenzahlen und Beobachtungszeiträume, die Häufigkeit der Zitation und die Aktualität der jeweiligen Publikationen. Die Angaben von 8 % bis 15 % wurden dabei über den längsten Zeitraum und mit den höchsten Patientenzahlen erhoben. Das Ergebnis 8 % resultierte aus einer Auswertung von 3.549 Patienten (Kyle et al., 2007); 15 % auf Basis der Auswertungen von insgesamt 638 Patienten (Dimopoulos et al., 1993, Dimopoulos et al., 2000, Kyle und Rajkumar, 2004, Rajkumar, 2003, Rajkumar, 2005); 14 % auf Basis von 345 Patienten (Riccardi et al., 1991); 34 % auf der Grundlage von 341 Patienten (Riccardi et al., 1991) und 44 % auf Basis von 162 Patienten (Wisloff et al., 1991)). Der am

häufigsten zitierte Anteil beträgt 15 % Patienten mit SMM. Die aktuellsten Publikationen nennen ebenfalls 8-15 %. Daher werden in die Berechnungen ein Anteil des SMM von 8 % für das Low-Szenario, 15 % für das High-Szenario und der Mittelwert hieraus mit 11,5 % für das Basis-Szenario einbezogen.

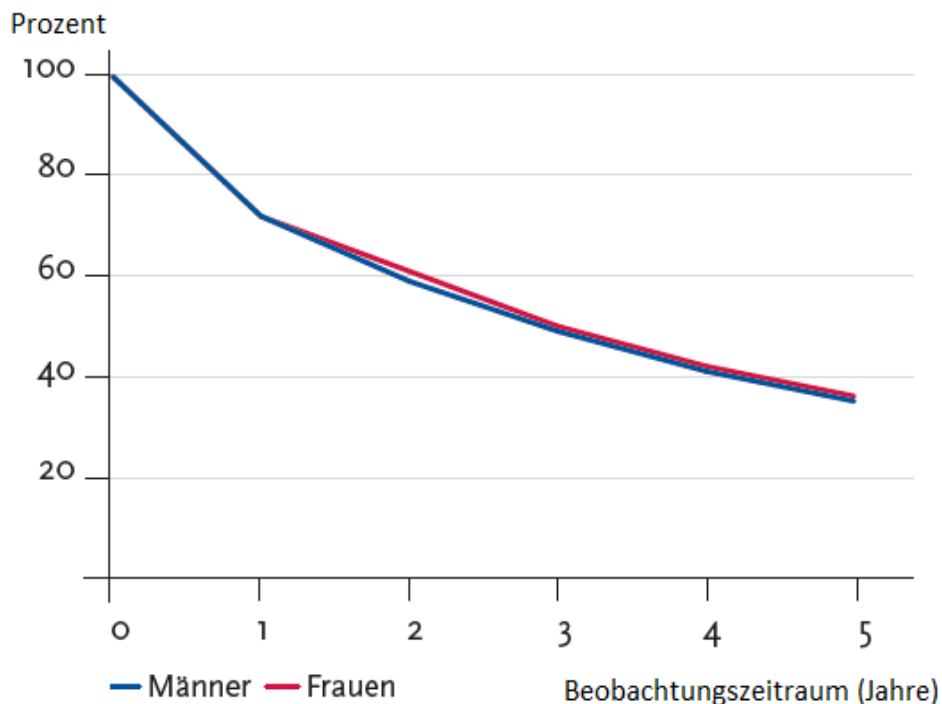
Diese Angaben bilden somit eine Ober- bzw. Untergrenze für die Inputvariable SMM. Der Anteil des Basis-Szenarios stellt mit 11,5 % den Mittelwert der literaturbasierten Spanne dar. Ein höherer Anteil Patienten mit SMM ist gleichbedeutend mit einer geringeren Patientenzahl in der Zielpopulation, da weniger verbleibende Patienten zu einem späteren Zeitpunkt entsprechend mit Pomalidomid behandelt werden können:

- Low-Szenario: 15 %,
- Basis-Szenario: 11,5 %,
- High-Szenario: 8 %.

c) 5-Jahresüberlebensraten des Multiplen Myeloms

Ursprünglich war vorgesehen, die Sterberaten pro Therapielinie im Rahmen der TLN-Auswertung zu ermitteln. Aufgrund des vergleichsweise langen Krankheitsverlaufs sind im Erhebungszeitraum jedoch kaum Patienten verstorben, so dass nicht einmal für die erste Therapielinie eine verlässliche Schätzung möglich war (iOMEDICO AG, 2013b). So waren innerhalb des Beobachtungszeitraums bis 31.08.2012 49 von 302 NSZT-Patienten verstorben, was einem Anteil von 16,2 % entspricht ((iOMEDICO AG, 2013b), Kapitel 3.2, Tabelle 3, S. 7). Auch eine Sensitivitätsanalyse der ersten 150 vor Juli 2010 in das TLN rekrutierten NSZT-Patienten dokumentierte hier nur geringfügig unterschiedliche Werte gegenüber der Gesamtgruppe. So war die Sterberate für diese 150 Patienten lediglich um ca. 5 % höher als die Sterberate für die Gesamtgruppe aller nicht stammzelltransplantierten Patienten (21,3 vs. 16,2 %). Demgegenüber fiel der Unterschied im Anteil an Patienten in Therapiepause zwischen den beiden Patientengruppen sogar noch geringer aus. Innerhalb der Gruppe an Patienten ohne Stammzelltransplantation waren 105 von 302 Patienten und somit 34,8 % in Therapiepause. Dieser prozentuale Anteil war für die ersten 150 in das TLN rekrutierten Patienten mit 34,0 % (51 von 150 Patienten) nahezu identisch ((iOMEDICO AG, 2013b), Kapitel 3.2, Tabelle 3, S. 7).

Im Gegensatz zu den prozentualen Anteilen mit Bortezomib und Lenalidomid vorbehandelter Patienten aus dem TLN sowie Kaplan-Meier-Schätzungen mittlerer Verweildauern aus dem Datenbestand des TLN, waren Sterberaten aus oben genannten Gründen für Schätzungen der Zielpopulation von Pomalidomid ungeeignet. Aus diesem Grund wurden die jährlichen Überlebensraten aus Angaben des RKI (Robert Koch-Institut, 2012) abgeleitet und hieraus Sterberisiken ermittelt. Hierzu wurde aus der in Abbildung 3-3 dargestellten Grafik „Absolute Überlebensraten bis fünf Jahre nach Diagnose (ICD-10 C90), Deutschland 2007-2008“ (Robert Koch-Institut, 2012) die jährliche Überlebensrate für jedes Jahr einzeln abgelesen.



Quelle: ((Robert Koch-Institut, 2012) , Abbildung 3.24.3a, S. 113)

Abbildung 3-3: Absolute Überlebensraten bis fünf Jahre nach Diagnose (ICD-10 C90), Deutschland 2007-2008

Das jährliche Sterberisiko stellt die Differenz einer Überlebensrate zur Überlebensrate des jeweiligen Vorjahres dar. Für jedes einzelne Jahr auf der x-Achse von Abbildung 3-3 lässt sich somit die jeweilige Überlebenswahrscheinlichkeit ablesen. Direkt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug diese 100 %, nach einem Jahr 72 % und nach zwei Jahren 60 %. Im Umkehrschluss beträgt das Risiko eines Versterbens im ersten Jahr nach MM-Diagnosestellung gemäß RKI-Angaben somit $100\% - 72\% = 28\%$ (die Differenz zwischen der 100 % Überlebenswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt t_0 und der Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr). Im zweiten Jahr nach Diagnose beträgt das relative Sterberisiko gegenüber dem Vorjahr $(72\% - 60\%) / 72\% = 17\%$, etc..

Aus dem berechneten jährlichen Sterberisiko wurde unter Annahme eines über das jeweilige Jahr gleichmäßig verteilten Sterberisikos ein monatliches Sterberisiko ermittelt. Dieses Sterberisiko wurde in den Berechnungen über den Zeitablauf entsprechend berücksichtigt und als Überlebensrate (1-Sterberisiko) mit der Inzidenz einzelner Monate innerhalb einzelner Zeitreihen multipliziert. Absolute Überlebensraten stellen dabei den Anteil der Patientinnen und Patienten dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben (Robert Koch-Institut, 2012).

Eine Unsicherheit der verwendeten Überlebensraten ergibt sich aus der Aktualität der Daten. Die letzte durch das Robert Koch-Institut veröffentlichte Auswertung stammt aus dem Jahr 2008 vor breiter Einführung neuerer Substanzen und liegt somit zum Zeitpunkt des

Inverkehrbringens von Pomalidomid bereits fünf Jahre zurück. Zur Darstellung des resultierenden Unsicherheitsbereichs wurden die Überlebensraten und damit das Sterberisiko in den Rechenszenarien variiert. Die Überlebenskurve wurde dabei mittels eines geschätzten *Hazard Ratios* von 0,95 bis 1,05 in drei Szenarien unterteilt:

- Low-Szenario: HR = 1,05,
- Basis-Szenario: HR = 1,00,
- High-Szenario: HR = 0,95.

Ein *Hazard Ratio* von 1,00 beschreibt dabei, dass die Überlebenskurve des Robert Koch-Instituts verwendet wird, während ein *Hazard Ratio* von 0,95 eine Verbesserung der Überlebensraten um 5 % im Sinne einer Verschiebung der Überlebenskurve hin zu höheren Überlebensraten im Vergleich zur Überlebenskurve des Robert Koch-Instituts darstellt.

Durch die Etablierung neuer therapeutischer Substanzen zur Behandlung des Multiplen Myeloms (Lenalidomid+Dexamethason bei Patienten mit mindestens einer Vortherapie seit 2007 sowie VMP und MPT zur Behandlung von NSZT-Patienten in der Erstlinientherapie seit 2008) ist von einer Verbesserung der Überlebensraten von Patienten mit Multiplem Myelom über die letzten Jahre auszugehen (Abschnitt 3.2.1). Es ist somit anzunehmen, dass die Überlebensraten von 2009-2013 im Vergleich zu den verwendeten Raten aus dem Jahr 2008 höher sind. Derzeit liegen aus Deutschland jedoch keine aktuelleren Registerdaten vor, die diesen Effekt verlässlich dokumentieren könnten, so dass auf die aktuellsten verfügbaren Mortalitätsdaten des Robert Koch-Instituts zurückgegriffen wird.

d) Anteil GKV-Versicherter

Um den Anteil an GKV-Patienten zu ermitteln, wurde der Anteil GKV-Versicherter an der deutschen Gesamtbevölkerung errechnet. Das Ergebnis eines Zensus aus dem Jahr 2011 hat in diesem Zusammenhang eine Bevölkerungszahl in Deutschland von 80.219.695 Menschen im Monat Mai 2011 ergeben. Derzeit liegen keine aktuelleren Zahlen vor, so dass dieselbe Anzahl an Personen auch für das Jahr 2013 angenommen werden kann. Die Anzahl gesetzlich Versicherter wird zum März 2013 mit 69.704.000 Versicherten angegeben. Hieraus ergibt sich ein geschätzter GKV-Anteil in Höhe von $69,7 \text{ Mio.} / 80,2 \text{ Mio.} = 86,9 \%$ (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2013, Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2013).

Abschließend ist noch eine Anmerkung zu der Altersstruktur innerhalb der Indikation von Pomalidomid hinzuzufügen. Neben einem Anteil an Patienten mit Smouldering Mutiplem Myelom (SMM) war eine weitere Überlegung, Patienten unter 18 Jahren von der monatlichen Inzidenz abzuziehen, da Pomalidomid nur für eine Behandlung erwachsener Patienten, also Patienten ≥ 18 Jahren, zugelassen ist. Das RKI gibt für die Altersgruppe ≤ 19 Jahre eine Inzidenz des Multiplen Myeloms von 0,1 pro 100.000 Einwohner in Deutschland an, unter 14 Jahren wurden hingegen keine Neuerkrankungen berichtet ((Robert Koch-Institut, 2012), Tabelle 3.24.2, S. 114). Somit ist von einer vernachlässigbar kleinen Anzahl Patienten unter 18 Jahren auszugehen, die aufgrund der Aggregation von Patienten zwischen 15 und

19 Jahren zudem nicht präzise quantifiziert werden kann. Eine Berücksichtigung der Alterseinschränkung der Zulassung bei der Berechnung der Zielpopulation ist daher nicht erforderlich.

4. Berechnung der Zielpopulation für Pomalidomid

Zur Bestimmung der Zielpopulation für Pomalidomid wird über einen Zeitraum von fünf Jahren pro Therapielinie eine Berechnung der Anzahl an Patienten mit behandlungsbedürftigem Multiplem Myelom durchgeführt, die zu Beginn der jeweiligen Therapielinie mit Lenalidomid und Bortezomib vorbehandelt waren und somit mit mindestens zwei Vortherapien die Zielpopulation für Pomalidomid darstellen. Die Summe der geschätzten Patientenzahlen in den einzelnen Therapielinien ergibt die Anzahl Patienten mit mindestens zwei Vortherapien, für die eine Behandlung mit Pomalidomid gemäß Zulassung in Frage kommt. Ein Fünfjahreszeitraum wurde deshalb gewählt, da eine Berechnung von Sterberaten benötigt und diese aus einer Überlebenskurve des Robert Koch-Instituts (RKI) (Robert Koch-Institut, 2012)) abgeleitet wird, die lediglich über einen Zeitraum von fünf Jahren publiziert ist.

Die Anzahl existierender Myelom-Patienten über einen Verlauf von fünf Jahren wurde anhand der monatlichen Inzidenzen von Patienten mit *Plasmozytom und bösartigen Plasmazellen-Neubildungen* (ICD-10 C90), abzüglich eines prozentualen Anteils an Patienten mit Smouldering Myelom und unter Berücksichtigung darauf über den Zeitablauf folgender monatlicher Sterberaten geschätzt. In einem weiteren Schritt wurde die Zielpopulation für Pomalidomid ermittelt, die sich aus den kumulativen mittleren Verweildauern je Therapielinie, d. h. über den Zeitablauf für die Therapielinien 1 bis 6, und dem prozentualen Anteil von Bortezomib- und Lenalidomidvorbehandlungen bei Eintritt in die jeweiligen Therapielinien ergeben. Danach wurde der Anteil der GKV-Zielpopulation aus der Gesamtpopulation für Pomalidomid errechnet. Abbildung 3-4 gibt das Ablaufschema zur Berechnung der Zielpopulation für Pomalidomid wieder. Alle Kalkulationen sind als Hintergrundinformation in Form von Berechnungen in Microsoft Excel verfügbar (Celgene GmbH, 2013).

Bei der Berechnung werden für alle Variablen, die in die Kalkulation eingehen und für die mit einem Unsicherheitsbereich gerechnet werden muss, jeweils drei Szenarien beschrieben, ein Low-Szenario, ein Basis-Szenario und ein High-Szenario. Dabei entsprechen die Low-Szenarien per Definition jeweils der niedrigsten errechneten Zielpopulation und die High-Szenarien der höchsten errechneten Zielpopulation (Tabelle 3-16).

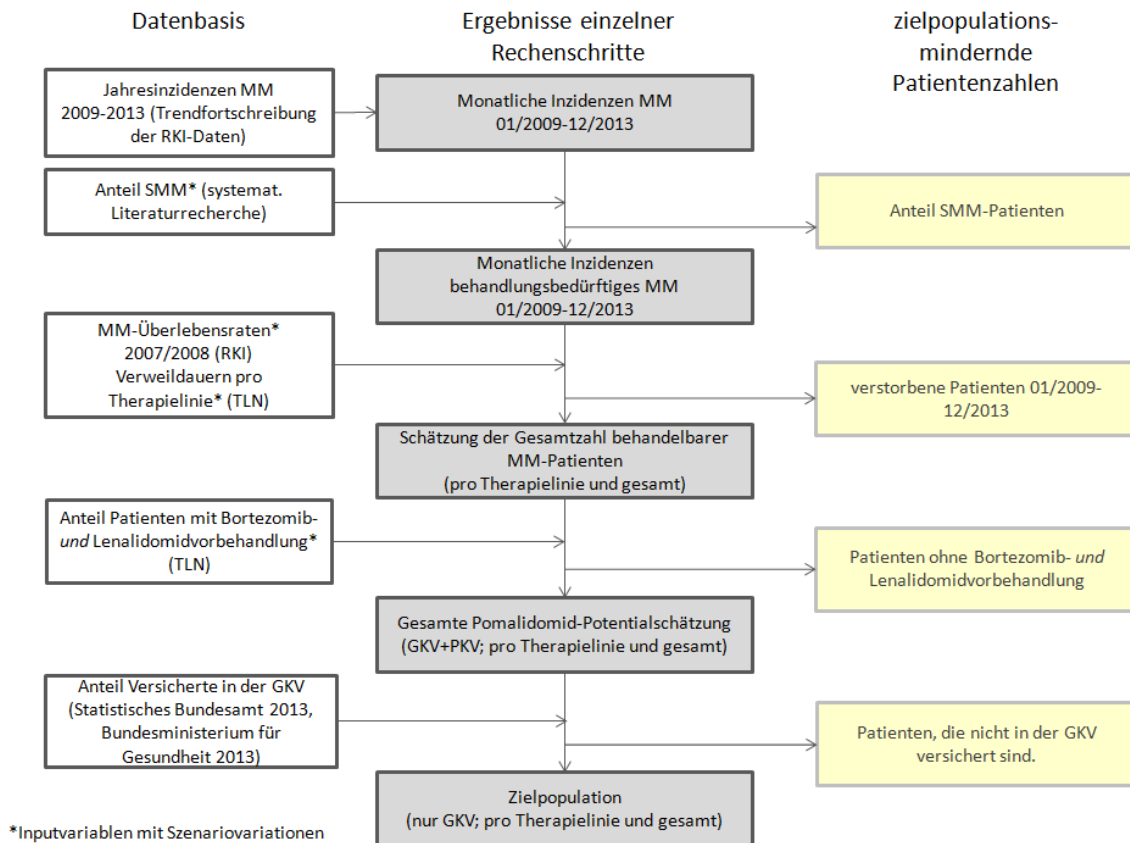


Abbildung 3-4: Ablaufschema zur Berechnung der Zielpopulation für Pomalidomid

Tabelle 3-16: Übersicht Variation einzelner Variablen

| | Verweildauer je Therapielinie | Anteil Vorbehandlung (Lenalidomid/Bortezomib) | Anteil SMM-Patienten | Hazard Ratio zur Variation der Überlebenskurve |
|-----------------------|--------------------------------------|--|--|---|
| Low-Szenario | lang (TLN KI Obergrenze) | gering (TLN KI Untergrenze) | hoch (abgeleitet aus Literaturangaben) | gering (Schätzung) |
| Basis-Szenario | mittel (TLN) | mittel (TLN) | mittel (abgeleitet aus Literaturangaben) | mittel (Robert Koch-Institut, 2012) |
| High-Szenario | kurz (TLN KI Untergrenze) | hoch (TLN KI Obergrenze) | gering (abgeleitet aus Literaturangaben) | hoch (Schätzung) |

KI = Konfidenzintervall; SMM = schwelendes Multiples Myelom; TLN = Tumorregister Lymphatische Neoplasien

Ergebnisse:

Die Ergebnisse der beschriebenen Berechnung unter Einbezug von drei Szenarien (Low, Basis, High) sind in Tabelle 3-17 dargestellt. Dabei gehen in die Berechnungen der Zeilen 1 bis 4 jeweils die Basis-Szenariowerte der anderen Variablen ein, so dass es sich hierbei um univariate Szenariovariationen handelt. In Zeile 5 handelt es sich um eine multivariate Kombination aller Szenarien, die einen jeweils höchsten und niedrigsten Szenariowert und somit die maximale Spannweite aller Szenarien ergibt, da sich die einzelnen univariaten Effekte in diesem Fall amplifizieren.

Tabelle 3-17: Mittleres Szenario, Ober- und Untergrenzen der geschätzten Pomalidomid-Zielpopulation (univariate und multivariate Variationen)

| Nr. | Variable | Quelle | Zielpopulation im Szenario | | |
|----------|--|-------------------------------|----------------------------|--------------|--------------|
| | | | Low | Basis | High |
| 1 | mittlere Verweildauer | TLN (iOMEDiCO) | 970 | 1.897 | 3.341 |
| 2 | % Bortezomib- und Lenalidomidvorbehandlung | TLN (iOMEDiCO) | 1.425 | 1.897 | 2.258 |
| 3 | Überlebensraten | Robert Koch-Institut, ICD-C90 | 1.800 | 1.897 | 1.998 |
| 4 | % SMM | Fachliteratur | 1.822 | 1.897 | 1.972 |
| 5 | alle Variablen | | 630 | 1.897 | 3.907 |

SMM = schwelendes Multiples Myelom; TLN = Tumorregister Lymphatische Neoplasien

Die Sensitivitätsanalyse mit einem SZT-Anteil von 29,7 % (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST), 2011) ergibt eine GKV-Zielpopulation von 1.806 Patienten und bestätigt damit die dargestellte Schätzung angesichts einer Abweichung im Basis-Szenario von weniger als 100 Patienten weitestgehend. Da keine drei Szenarien für den Anteil stammzelltransplantierte Patienten vorliegen, ist diese Sensitivitätsanalyse als Darstellung außerhalb von Tabelle 3-17 gewählt.

5. Ergebnisvalidierung mittels Darstellung der Anzahl mit Lenalidomid behandelter Patienten

Die dargestellte Zielpopulation für Pomalidomid beträgt, gemäß vorangegangenen Angaben in Tabelle 3-17, 1.897 Patienten, mit einem Unsicherheitsbereich innerhalb einer Spanne von 630 bis 3.907 Patienten. Die Schätzung ist insbesondere aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer im zugrunde liegenden TLN mit einer großen Ungenauigkeit verbunden.

Da die Indikation für Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason eine Behandlung nach Bortezomib und Lenalidomid vorsieht, besteht nachfolgend die Möglichkeit, die geschätzte Zielpopulation von Pomalidomid zur Ergebnisvalidierung einer

geschätzten Anzahl mit Lenalidomid behandelter Patienten gegenüberzustellen, da eine Vorbehandlung mit Lenalidomid im Rahmen der Zulassung von Pomalidomid eine der zu erfüllenden Bedingungen ist. Ein Patient, der noch nicht mit Lenalidomid behandelt wurde, kann gemäß Pomalidomid Fachinformation (Celgene Europe Limited, 2013) auch noch kein Pomalidomid erhalten. Daher stellt die Anzahl der mit Lenalidomid behandelten Patienten eine Obergrenze der mit Pomalidomid behandelbaren Patienten und somit der Zielpopulation für Pomalidomid dar. Die Anzahl mit Lenalidomid behandelter Patienten wird deshalb als Obergrenze bezeichnet, da auch eine Bortezomibvorbehandlung eine notwendige Bedingung darstellt. Die Gesamtzahl an Patienten, die mit Lenalidomid behandelt wurde, lässt sich aus einer Statistik des BfArM zum Sonderrezept (T-Rezept) errechnen (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), 2013). Seit dem Jahr 2009 werden die Substanzen Thalidomid und Lenalidomid über ein Sonderrezept abgegeben, welches die Verordnungen dokumentiert, da jede Verschreibung als Durchschrift an das BfArM weitergeleitet wird. Diese Statistik ist somit sehr genau, da sie eine Vollerhebung darstellt. Als Teil dieser Erhebung wird zudem der In- und Off-Label-Anteil erhoben, so dass der Anteil an Lenalidomidverordnungen ermittelt werden kann, welcher gemäß dem Indikationstext von Lenalidomid für eine Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom und mindestens einer Vortherapie vorgesehen ist. Auswertungen dieses Registers erfolgen halbjährlich. Zum Zeitpunkt der Einreichung des Nutzendossiers für Pomalidomid lagen T-Registerdaten für Lenalidomid bis Ende 2012 vor.

Das mediane progressionsfreie Überleben (*Progression-Free Survival*, PFS) lag für Patienten mit Multiplem Myelom und einer Vortherapie bei der Behandlung mit Lenalidomid+Dexamethason gemäß Zulassungsstudien MM-009/-010 bei 14,1 Monaten (Stadtmauer et al., 2009). Für Patienten mit zwei oder mehr Vortherapien lag das progressionsfreie Überleben bei 9,5 Monaten (Stadtmauer et al., 2009) und für die Gesamtgruppe aus Studien MM-009/-010 bei 11,1 Monaten (Dimopoulos et al., 2009). Zum progressionsfreien Überleben bei einer Behandlung mit Lenalidomid+Dexamethason nach drei oder vier Vortherapien (vierte oder fünfte Behandlungslinie), welches ebenfalls eine mögliche Vorbehandlung für Pomalidomid darstellt, sind keine Daten veröffentlicht. Das mediane PFS dürfte in diesem Fall jedoch noch einmal geringer sein als die 9,5 Monate für Patienten aus der Gesamtgruppe mit zwei oder mehr Vortherapien. Da der Zulassungstext für Pomalidomid zudem nicht vorschreibt, dass die unmittelbar vorangegangene Behandlung eines Patienten zwangsläufig mit Lenalidomid erfolgt sein muss, erscheint es an dieser Stelle gerechtfertigt, die geschätzte Anzahl mit Lenalidomid behandelter Patienten im 1. Halbjahr 2013 - also im Mittel neun Monate vor dem 31.12.2013 - als Näherungswert für die Zielpopulation von Pomalidomid heranzuziehen. Zwecks Überprüfung der errechneten Zielpopulation für Pomalidomid wurde die Gesamtzahl der in der In-Label-Situation mit Lenalidomid behandelten Patienten im 1. Halbjahr 2013 auf Basis der existierenden Zeitreihe 2. Halbjahr 2009 bis 2. Halbjahr 2012 mittels einer linearen Trendfortschreibung geschätzt ((Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), 2013), s. Abbildung 4, S. 7). Das 2. Halbjahr 2009 stellt hierbei das frühestmögliche Halbjahr dar, während dem Daten über alle sechs Monate vollständig erhoben wurden. Der durch Excel festgelegte lineare Trend der Gesamtzahl an Verordnungen von Lenalidomid wies gegenüber alternativen

logarithmischen bzw. exponentiellen Extrapolationen mit $R^2=0,9535$ das höchste Bestimmtheitsmaß auf. Den Berechnungen zufolge betrug die Anzahl In-Label-Verordnungen von Lenalidomid im 1. Halbjahr 2013 demnach 12.893. Für eine Berechnung mit Lenalidomid behandelter Patienten ist jedoch nicht die Anzahl In-Label-Verordnungen, sondern die Anzahl tatsächlich verkaufter Packungen Lenalidomid ausschlaggebend. Im 2. Halbjahr 2012 wurden insgesamt auf Basis von 12.152 Verordnungen 13.012 Packungen Lenalidomid verkauft ((Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), 2013); Tabelle 1, S. 2). Der hieraus resultierende Faktor von 1,07 ($13.012/12.152$; Verhältnis von Packungen zu Verordnungen) wurde mit der im 1. Halbjahr 2013 berechneten Anzahl In-Label-Verordnungen von Lenalidomid multipliziert. Hieraus ergab sich eine geschätzte Anzahl von 13.806 verkauften Arzneimittelpackungen Lenalidomid im 1. Halbjahr 2013. Da die Berechnungen halbjährlich ausgewiesen sind, wurde in einem weiteren Schritt durch die durchschnittliche Anzahl an Behandlungszyklen innerhalb eines Halbjahreszeitraums geteilt. Da die Reichweite einer Packung Lenalidomid 28 Tage beträgt, entspricht dies 6,52 Zyklen. Geteilt durch den Faktor 6,52 ergibt sich hieraus eine geschätzte Anzahl von $13.806/6,52=2.118$ verkaufter Packungen Lenalidomid zur Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom und mindestens einer Vortherapie zum 1. Halbjahr 2013. Da die Verwendung einer Arzneimittelpackung Lenalidomid zu einem individuellen Zeitpunkt immer mit der Behandlung genau eines Patienten in Verbindung steht, lassen sich aus der durchschnittlichen Anzahl verkaufter Arzneimittelpackungen Lenalidomid somit auch Rückschlüsse auf die Anzahl der tatsächlich mit Lenalidomid behandelten Patienten ziehen. Multipliziert mit dem bereits in Abschnitt 3.2.3 errechneten Anteil von 86,9 % für die GKV (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2013, Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2013) ergibt sich eine geschätzte Anzahl von 1.841 tatsächlich mit Lenalidomid behandelten Patienten im 1. Halbjahr 2013. Das errechnete Basis-Szenario für die Zielpopulation von Pomalidomid in Höhe von 1.897 kann somit näherungsweise auch als obere Grenze für die Anzahl an mit Pomalidomid behandelbaren Patienten betrachtet werden.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|--|--|--------------------------|---|
| Pomalidomid | Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. | Erheblicher Zusatznutzen | obere Grenze: 1.897 untere Grenze: 630 |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei Vortherapien erhalten haben, darunter Bortezomib und Lenalidomid, und die unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben, weisen eine sich mit jedem weiteren Rezidiv verschlechternde Prognose auf. Das Multiple Myelom ist eine unheilbare Erkrankung, und die bislang zugelassenen Therapiemöglichkeiten nach Verwendung von Bortezomib und Lenalidomid sind unbefriedigend und beruhen auf Therapieschemata, die bei vergleichsweise hoher Toxizität nur mäßige Wirkung zeigen. Auch führt die mit der Zeit zunehmende Refraktärität der Erkrankung auf bereits verwendete Arzneimittel zu einem Abnehmen der weiteren Überlebenszeit. Hinzu kommt eine sich aufgrund der zunehmenden Myelom-Symptomatik bzw. der Myelom-assoziierten Komorbiditäten (Immunsuppression, Neuropathie, Frakturen etc.) stetig verschlechternde Lebensqualität. Die weitaus meisten Myelom-Patienten erreichen zwangsläufig den Zeitpunkt, an dem sie Bortezomib und Lenalidomid bereits erhalten haben und damit einen erheblichen therapeutischen Bedarf nach neuen, effektiven, die Lebensqualität jedoch erhaltenden Therapiemöglichkeiten haben.

Die Kombinationstherapie von Pomalidomid mit niedrig-dosiertem Dexamethason (Pom+LD-Dex) zeigt innerhalb der ausgewiesenen Zielpopulation, die unter oben genannte Kriterien fällt, im Vergleich zu hoch-dosiertem Dexamethason deutlich erhöhte Ansprechraten sowie erhebliche und signifikante Vorteile im progressionsfreien Überleben und im Gesamtüberleben. Deswegen sollten alle erwachsenen Patienten ab der dritten Therapielinie, die bereits Bortezomib und Lenalidomid erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben, mit Pom+LD-Dex behandelt werden. Das Toxizitätsprofil von Pom+LD-Dex ist moderat und führt nicht zu Indikationseinschränkungen. Zusammen mit der Senkung der Tumorlast, dem erheblichen Gewinn an progressionsfreier Zeit und Gesamtüberlebenszeit sowie der für die Patienten angenehmen oralen Applikation führt Pom+LD-Dex zu einem Erhalt, in Teilen sogar zu einer Verbesserung der Lebensqualität der

Patienten. Aufgrund der Altersstruktur der Erkrankten (Tabelle 3-7) wird keine relevante Verringerung der Zielpopulation durch das Vorliegen einer Schwangerschaft oder durch Nicht-Einhaltung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms erwartet.

Gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung liegt ein erheblicher Zusatznutzen u. a. vor, wenn die Überlebensdauer erheblich verlängert wird, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen gegenüber der Vergleichstherapie erreicht wird (Bundesministerium der Justiz, 2010). Da Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason das mediane Gesamtüberleben in einer massiv vortherafierten, refraktären Patientenpopulation deutlich und in bisher nicht erreichter Weise verlängert, durch erhöhte Ansprechraten und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens die Symptomlast der Patienten senkt und gleichzeitig sowohl kaum zusätzliche, schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen induziert, als auch dabei die Lebensqualität erhält, liegt ein **erheblicher** Zusatznutzen vor.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurden mittels händischer Literatursuchen zahlreiche Erstveröffentlichungen in wissenschaftlichen Zeitschriften, medizinische Handbücher zum Themenkomplex „Multiples Myelom“ sowie die aktuellen Fachinformationen der Arzneimittel herangezogen.

Für Abschnitt 3.2.3 wurden zur Berechnung des Anteils an der GKV-Bevölkerung Daten des Statistischen Bundesamts und des Bundesministeriums für Gesundheit verwendet. Zur Berechnung epidemiologischer Daten (Inzidenz-, Prävalenz- und Mortalitätszahlen) wurde das Robert Koch-Institut (RKI) als verlässlichste bundesweite Quelle mit Daten aus allen landesweiten Krebsregistern identifiziert und in Bezug auf den ICD-10 C90 konsultiert. Um den ICD-10 C90 als geeignete Quelle für die Untergruppe ICD-C90.0 (Multiples Myelom) zu validieren wurde eine Onlinesuche in Landeskrebsregistern durchgeführt, da eine genauere Unterteilung nach Patientenzahlen auf Basis der RKI-Daten nicht verfügbar war. Unterteilungen nach Diagnoseuntergruppen konnten auf diese Weise im Saarländischen Epidemiologischen Krebsregister ermittelt werden. Während alters- und geschlechtsspezifische Inzidenzzahlen, sowie eine geschlechtsspezifische Unterscheidung der Prävalenzzahlen vorlagen, wurden vorhandene Marktforschungsdaten in Bezug auf eine Altersunterscheidung prävalenter, an Multiplem Myelom erkrankter Patienten konsultiert und letztendlich dem Therapiemonitor des Marktforschungsinstituts *Oncology Information Service* entnommen. Unterstützend zu den Daten des RKI wurde eine händische Literatursuche epidemiologischer Angaben aus Handbüchern und aktuellen Fachveröffentlichungen, sowie zahlreicher Erstveröffentlichungen in wissenschaftlichen Zeitschriften durchgeführt. Prozentuale Angaben zum Smouldering Multiplen Myelom entstammen ebenfalls einer händischen Literatursuche.

Zur Berechnung der Zielpopulation wurde das Tumorregister Lymphatische Neoplasien (TLN) der *Clinical Research Organisation* iOMEDICO als das verlässlichste, deutschlandweite klinische Register von Patienten mit Multiplem Myelom identifiziert. Verweildauern je Therapielinie und % Vorbehandlungen mit Bortezomib und Lenalidomid je Therapielinie konnten aus dem TLN ermittelt werden. Aufgrund eines zu kurzen Beobachtungszeitraums waren die Daten zum Gesamtüberleben der im TLN eingeschlossenen Patienten jedoch nicht aussagekräftig, so dass in diesem Fall erneut Statistiken des RKI herangezogen wurden. Auch der prozentuale Anteil stammzelltransplantierten Patienten entstammt dem TLN und wurde nach händischer Literatursuche mittels Angaben aus dem aktuellsten Report des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen von 2011 abgeglichen. Alle statistischen Auswertungen des TLN wurden durch iOMEDICO durchgeführt und in einem Bericht durch iOMEDICO zusammengefasst, der im Juli 2013 fertiggestellt wurde.

Statistische Methoden, die zur Berechnung der Zielpopulation für Pomalidomid angewandt wurden, wurden aus der einschlägigen statistischen bzw. epidemiologischen Fachliteratur mittels händischer Literatursuche ermittelt.

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. ABEDINPOUR, F., OSTERMANN, H. & FISCHER, N. 2012. Klinik. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
2. ALEXANIAN, R., BARLOGIE, B. & DIXON, D. 1986. High-dose glucocorticoid treatment of resistant myeloma. *Ann Intern Med*, 105, 8-11.
3. AVET-LOISEAU, H., LELEU, X., ROUSSEL, M., MOREAU, P., GUERIN-CHARBONNEL, C., CAILLOT, D., MARIT, G., BENBOUBKER, L., VOILLAT, L., MATHIOT, C., KOLB, B., MACRO, M., CAMPION, L., WETTERWALD, M., STOPPA, A. M., HULIN, C., FACON, T., ATTAL, M., MINVIELLE, S. & HAROUSSEAU, J. L. 2010. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J Clin Oncol*, 28, 4630-4.
4. BÖHRER, S. & PÖNISCH, W. 2001. Multiples Myelom. In: MITROU, P. S. (ed.) *Non-Hodgkin-Lymphome*. Frankfurt/M.: Tumorzentrum Rhein-Main.
5. BRIMNES, M. K., VANGSTED, A. J., KNUDSEN, L. M., GIMSING, P., GANG, A. O., JOHNSEN, H. E. & SVANE, I. M. 2010. Increased level of both CD4+FOXP3+ regulatory T cells and CD14+HLA-DR(-)/low myeloid-derived suppressor cells and decreased level of dendritic cells in patients with multiple myeloma. *Scand J Immunol*, 72, 540-7.

6. BUMEDER, I. & ODUNCU, F. S. 2012. Lebensqualität. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
7. BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE (BFARM) 2013. Bericht T-Register: 2. Halbjahr 2012 (1.7.2012-31.12.2012).
8. BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ 2010. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenv).
9. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT (BMG). 2013. *Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - 2001-2012* [Online]. Bundesministerium für Gesundheit (BMG),. Available: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_130320.pdf [Accessed 16.05. 2013].
10. CAVO, M., RAJKUMAR, S. V., PALUMBO, A., MOREAU, P., ORLOWSKI, R., BLADE, J., SEZER, O., LUDWIG, H., DIMOPOULOS, M. A., ATTAL, M., SONNEVELD, P., BOCCADORO, M., ANDERSON, K. C., RICHARDSON, P. G., BENSINGER, W., JOHNSEN, H. E., KROEGER, N., GAHRTON, G., BERGSAGEL, P. L., VESOLE, D. H., EINSELE, H., JAGANNATH, S., NIESVIZKY, R., DURIE, B. G., SAN MIGUEL, J., LONIAL, S. & INTERNATIONAL MYELOMA WORKING, G. 2011. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood*, 117, 6063-73.
11. CELGENE EUROPE LIMITED 2012. Fachinformation Revlimid® Hartkapseln.
12. CELGENE EUROPE LIMITED 2013. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Imnovid® 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg Hartkapseln (Fachinformation).
13. CELGENE GMBH 2013. Berechnungen Zielpopulation Pomalidomid. Celgene GmbH.
14. COOK, G. & CAMPBELL, J. D. 1999. Immune regulation in multiple myeloma: the host-tumour conflict. *Blood Rev*, 13, 151-62.
15. DELFORGE, M., BLADE, J., DIMOPOULOS, M. A., FACON, T., KROPFF, M., LUDWIG, H., PALUMBO, A., VAN DAMME, P., SAN-MIGUEL, J. F. & SONNEVELD, P. 2010. Treatment-related peripheral neuropathy in multiple myeloma: the challenge continues. *Lancet Oncol*, 11, 1086-95.
16. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE (DGHO) E.V. 2010. *Leitlinien Multiples Myelom* [Online]. onkopedia leitlinien. Available: <http://www.dgho->

- onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom/index_html [Accessed 27.08.2013].
17. DEUTSCHES INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE DOKUMENTATION UND INFORMATION (DIMDI). 2013. *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (10. Revision German Modification)*. ICD-10-GM Version 2013 [Online]. Available: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2013/block-c81-c96.htm> [Accessed 01.08.2013].
 18. DEUTSCHES REGISTER FÜR STAMMZELLTRANSPLANTATIONEN (DRST) 2011. Jahresbericht 2011.
 19. DIEBOLD, J., HORNY, H.-P. & SOTLAR, K. 2012. Formenkreis der Plasmazellneoplasien. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
 20. DIETZFELBINGER, H., LAMERZ, R., WICK, M., HOECHTLEN-VOLLMAR, W. & LIEBISCH, P. 2012. Prognostische Faktoren. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
 21. DIETZFELBINGER, H. & STRAKA, C. 2012. Geschichte des multiplen Myeloms. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
 22. DIMOPOULOS, M., SPENCER, A., ATTAL, M., PRINCE, H. M., HAROUSSEAU, J. L., DMOSZYNSKA, A., SAN MIGUEL, J., HELLMANN, A., FACON, T., FOA, R., CORSO, A., MASLIAK, Z., OLESNYCKYJ, M., YU, Z., PATIN, J., ZELDIS, J. B. & KNIGHT, R. D. 2007. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*, 357, 2123-32.
 23. DIMOPOULOS, M. A., CHEN, C., SPENCER, A., NIESVIZKY, R., ATTAL, M., STADTMAUER, E. A., PETRUCCI, M. T., YU, Z., OLESNYCKYJ, M., ZELDIS, J. B., KNIGHT, R. D. & WEBER, D. M. 2009. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*, 23, 2147-52.
 24. DIMOPOULOS, M. A., MOULOPOULOS, A., SMITH, T., DELASALLE, K. B. & ALEXANIAN, R. 1993. Risk of disease progression in asymptomatic multiple myeloma. *Am J Med*, 94, 57-61.
 25. DIMOPOULOS, M. A., MOULOPOULOS, L. A., MANIATIS, A. & ALEXANIAN, R. 2000. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood*, 96, 2037-44.
 26. DIMOPOULOS, M. A., PALUMBO, A., HAJEK, R., KROPFF, M., PETRUCCI, M. T., LEWIS, P., MILLAR, S., ZHANG, J., MEI, J. & DELFORGE, M. 2011.

- Melphalan, Prednisone and Lenalidomide Followed by Lenalidomide Maintenance Displays Treatment Characteristics Favourable to Global Quality of Life in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients \geq 65 Years. *ASH Annual Meeting Abstracts*.
27. DIMOPOULOS, M. A., TERPOS, E., CHANAN-KHAN, A., LEUNG, N., LUDWIG, H., JAGANNATH, S., NIESVIZKY, R., GIRALT, S., FERMAND, J. P., BLADE, J., COMENZO, R. L., SEZER, O., PALUMBO, A., HAROUSSEAU, J. L., RICHARDSON, P. G., BARLOGIE, B., ANDERSON, K. C., SONNEVELD, P., TOSI, P., CAVO, M., RAJKUMAR, S. V., DURIE, B. G. & SAN MIGUEL, J. 2010. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*, 28, 4976-84.
 28. DONNELLY, S., RYBICKI, L. & WALSH, D. 2001. Quality of life measurement in the palliative management of advanced cancer. *Supportive Care in Cancer*, 9, 361-365.
 29. DUNNIGAN, K. 2008. *Confidence Interval Calculation for Binomial Proportions* [Online]. Available: <http://www.mwsug.org/proceedings/2008/pharma/MWSUG-2008-P08.pdf> [Accessed 01.08. 2013].
 30. DURIE, B. G., HAROUSSEAU, J. L., MIGUEL, J. S., BLADE, J., BARLOGIE, B., ANDERSON, K., GERTZ, M., DIMOPOULOS, M., WESTIN, J., SONNEVELD, P., LUDWIG, H., GAHRTON, G., BEKSAC, M., CROWLEY, J., BELCH, A., BOCCADARO, M., CAVO, M., TURESSON, I., JOSHUA, D., VESOLE, D., KYLE, R., ALEXANIAN, R., TRICOT, G., ATTAL, M., MERLINI, G., POWLES, R., RICHARDSON, P., SHIMIZU, K., TOSI, P., MORGAN, G. & RAJKUMAR, S. V. 2006. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 20, 1467-73.
 31. DURIE, B. G. & SALMON, S. E. 1975. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*, 36, 842-54.
 32. ENGELHARDT, M., KLEBER, M., UDI, J., WASCH, R., SPENCER, A., PATRIARCA, F., KNOP, S., BRUNO, B., GRAMATZKI, M., MORABITO, F., KROPFF, M., NERI, A., SEZER, O., HAJEK, R., BUNJES, D., BOCCADORO, M., STRAKA, C., CAVO, M., POLLIACK, A., EINSELE, H. & PALUMBO, A. 2010. Consensus statement from European experts on the diagnosis, management, and treatment of multiple myeloma: from standard therapy to novel approaches. *Leuk Lymphoma*, 51, 1424-43.
 33. EUROPEAN COMMISSION 2007. COMMISSION DECISION of 14-VI-2007 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Revlimid - lenalidomide", an orphan medicinal product for human use. Brüssel: Commission of the European Communities.
 34. EUROPEAN COMMISSION 2008. COMMISSION DECISION of 16-IV-2008 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European

- Parliament and of the Council for "Thalidomide Pharmion - Thalidomide", an orphan medicinal product for human use. Brüssel: Commission of the European Communities.
35. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) 2008. Assessment Report for Velcade. International non-proprietary name/Common name: bortezomib. London: EMA European Medicines Agency.
 36. FACON, T., MARY, J. Y., HULIN, C., BENBOUBKER, L., ATTAL, M., PEGOURIE, B., RENAUD, M., HAROUSSEAU, J. L., GUILLERM, G., CHALETEIX, C., DIB, M., VOILLAT, L., MAISONNEUVE, H., TRONCY, J., DORVAUX, V., MONCONDUIT, M., MARTIN, C., CASASSUS, P., JAUBERT, J., JARDEL, H., DOYEN, C., KOLB, B., ANGLARET, B., GROSBOIS, B., YAKOUB-AGHA, I., MATHIOT, C. & AVET-LOISEAU, H. 2007. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*, 370, 1209-18.
 37. FISCHER, N., LANG, N. K., DIETZFELBINGER, H., WENDTNER, C.-M. & ABEDINPOUR, F. 2012. Primärtherapie nicht transplantabler Patienten. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
 38. GREIPP, P. R., SAN MIGUEL, J., DURIE, B. G., CROWLEY, J. J., BARLOGIE, B., BLADE, J., BOCCADORO, M., CHILD, J. A., AVET-LOISEAU, H., KYLE, R. A., LAHUERTA, J. J., LUDWIG, H., MORGAN, G., POWLES, R., SHIMIZU, K., SHUSTIK, C., SONNEVELD, P., TOSI, P., TURESSON, I. & WESTIN, J. 2005. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 23, 3412-20.
 39. GULBRANDSEN, N., HJERMSTAD, M. J., WISLOFF, F. & NORDIC MYELOMA STUDY, G. 2004. Interpretation of quality of life scores in multiple myeloma by comparison with a reference population and assessment of the clinical importance of score differences. *Eur J Haematol*, 72, 172-80.
 40. HAROUSSEAU, J. L., DREYLING, M. & GROUP, E. G. W. 2010. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 21 Suppl 5, v155-7.
 41. HULIN, C., FACON, T., RODON, P., PEGOURIE, B., BENBOUBKER, L., DOYEN, C., DIB, M., GUILLERM, G., SALLES, B., ESCHARD, J. P., LENAIN, P., CASASSUS, P., AZAIS, I., DECAUX, O., GARDERET, L., MATHIOT, C., FONTAN, J., LAFON, I., VIRION, J. M. & MOREAU, P. 2009. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol*, 27, 3664-70.
 42. HUTCHISON, C. A., BATUMAN, V., BEHRENS, J., BRIDOUX, F., SIRAC, C., DISPENZIERI, A., HERRERA, G. A., LACHMANN, H., SANDERS, P. W., INTERNATIONAL, K. & MONOCLONAL GAMMOPATHY RESEARCH, G.

2012. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol*, 8, 43-51.
43. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG) 2011. Abschlussbericht N05-03C Version 1.0. Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom. Kurzfassung. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
44. INTERNATIONAL MYELOMA WORKING GROUP 2003. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*, 121, 749-57.
45. IOMEDICO AG. 2013a. *iOMEDICO Homepage. Klinische Studien von Onkologen für Onkologen* [Online]. Available: <http://iomedico.org/wp2/> [Accessed 23.08. 2013].
46. IOMEDICO AG 2013b. Tumorregister Lymphatische Neoplasien. Patienten mit Multiplem Myelom: Therapielinien-spezifische Sonderanalyse. Datenstand 31.08.2012. Celgene GmbH. iOMEDICO AG.
47. JAKUBOWIAK, A. 2012. Management strategies for relapsed/refractory multiple myeloma: current clinical perspectives. *Semin Hematol*, 49 Suppl 1, S16-32.
48. KLEIN, U., JAUCH, A., HIELSCHER, T., HILLEGASS, J., RAAB, M. S., SECKINGER, A., HOSE, D., HO, A. D., GOLDSCHMIDT, H. & NEBEN, K. 2011. Chromosomal aberrations +1q21 and del(17p13) predict survival in patients with recurrent multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. *Cancer*, 117, 2136-44.
49. KUMAR, S. K., LEE, J. H., LAHUERTA, J. J., MORGAN, G., RICHARDSON, P. G., CROWLEY, J., HAESSLER, J., FEATHER, J., HOERING, A., MOREAU, P., LELEU, X., HULIN, C., KLEIN, S. K., SONNEVELD, P., SIEGEL, D., BLADE, J., GOLDSCHMIDT, H., JAGANNATH, S., MIGUEL, J. S., ORLOWSKI, R., PALUMBO, A., SEZER, O., RAJKUMAR, S. V., DURIE, B. G. & INTERNATIONAL MYELOMA WORKING, G. 2012. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*, 26, 149-57.
50. KUMAR, S. K., RAJKUMAR, S. V., DISPENZIERI, A., LACY, M. Q., HAYMAN, S. R., BUADI, F. K., ZELDENRUST, S. R., DINGLI, D., RUSSELL, S. J., LUST, J. A., GREIPP, P. R., KYLE, R. A. & GERTZ, M. A. 2008. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*, 111, 2516-20.
51. KUMAR, S. K., THERNEAU, T. M., GERTZ, M. A., LACY, M. Q., DISPENZIERI, A., RAJKUMAR, S. V., FONSECA, R., WITZIG, T. E., LUST, J. A., LARSON, D. R., KYLE, R. A. & GREIPP, P. R. 2004. Clinical Course of Patients With Relapsed Multiple Myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*, 79, 867-874.
52. KYLE, R. A., GERTZ, M. A., WITZIG, T. E., LUST, J. A., LACY, M. Q., DISPENZIERI, A., FONSECA, R., RAJKUMAR, S. V., OFFORD, J. R., LARSON,

- D. R., PLEVAK, M. E., THERNEAU, T. M. & GREIPP, P. R. 2003. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*, 78, 21-33.
53. KYLE, R. A. & RAJKUMAR, S. V. 2004. Plasma cell disorders. In: GOLDMAN, L. & AUSIELLO, D. (eds.) *Cecil Textbook of Medicine, 22nd ed.* Philadelphia: W. B. Saunders.
54. KYLE, R. A., REMSTEIN, E. D., THERNEAU, T. M., DISPENZIERI, A., KURTIN, P. J., HODNEFIELD, J. M., LARSON, D. R., PLEVAK, M. F., JELINEK, D. F., FONSECA, R., MELTON, L. J., 3RD & RAJKUMAR, S. V. 2007. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med*, 356, 2582-90.
55. LACY, M. Q., HAYMAN, S. R., GERTZ, M. A., DISPENZIERI, A., BUADI, F., KUMAR, S., GREIPP, P. R., LUST, J. A., RUSSELL, S. J., DINGLI, D., KYLE, R. A., FONSECA, R., BERGSAGEL, P. L., ROY, V., MIKHAEL, J. R., STEWART, A. K., LAUMANN, K., ALLRED, J. B., MANDREKAR, S. J. & RAJKUMAR, S. V. 2009. Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 27, 5008-14.
56. LAMERZ, R. 2012. Epidemiologie. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom.* München: W. Zuckschwerdt Verlag.
57. LAUBACH, J., RICHARDSON, P. & ANDERSON, K. 2011. Multiple myeloma. *Annu Rev Med*, 62, 249-64.
58. LIU, G., FRANSSSEN, E., FITCH, M. I. & WARNER, E. 1997. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol*, 15, 110-5.
59. MATEOS, M. V., RICHARDSON, P. G., SCHLAG, R., KHUAGEVA, N. K., DIMOPOULOS, M. A., SHPILBERG, O., KROPFF, M., SPICKA, I., PETRUCCI, M. T., PALUMBO, A., SAMOILOVA, O. S., DMOSZYNSKA, A., ABDULKADYROV, K. M., SCHOTS, R., JIANG, B., ESSELTINE, D. L., LIU, K., CAKANA, A., VAN DE VELDE, H. & SAN MIGUEL, J. F. 2010. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol*, 28, 2259-66.
60. MEHTA, J., CAVO, M. & SINGHAL, S. 2010. How I treat elderly patients with myeloma. *Blood*, 116, 2215-23.
61. MINISTERIUM FÜR SOZIALES, G., FRAUEN UND FAMILIE. GESUNDHEITSBERICHTERSTATTUNG (GBE) SAARLAND,. 2013. *Epidemiologisches Krebsregister Saarland* [Online]. Available: <http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html> [Accessed 01.08.2013].
62. MOHTY, B., EL-CHEIKH, J., YAKOUB-AGHA, I., AVET-LOISEAU, H., MOREAU, P. & MOHTY, M. 2011. Treatment strategies in relapsed and refractory

- multiple myeloma: a focus on drug sequencing and 'retreatment' approaches in the era of novel agents. *Leukemia*, 26, 73-85.
63. MOLS, F., OERLEMANS, S., VOS, A. H., KOSTER, A., VERELST, S., SONNEVELD, P. & VAN DE POLL-FRANSE, L. V. 2012. Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. *Eur J Haematol*, 89, 311-9.
64. MORGAN, G. J., WALKER, B. A. & DAVIES, F. E. 2012. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer*, 12, 335-48.
65. NATIONAL CANCER INSTITUTE. 2013. *Cancer Statistics Review 1975-2010 - Myeloma* [Online]. National Cancer Institute. Available: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/results_merged/sect_18_myeloma.pdf [Accessed 16.05. 2013].
66. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK® 2013. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Multiple Myeloma. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)*, 1.2013.
67. NOONAN, K. & BORRELLO, I. 2011. The immune microenvironment of myeloma. *Cancer Microenviron*, 4, 313-23.
68. NOONAN, K., MARCHIONNI, L., ANDERSON, J., PARDOLL, D., ROODMAN, G. D. & BORRELLO, I. 2010. A novel role of IL-17-producing lymphocytes in mediating lytic bone disease in multiple myeloma. *Blood*, 116, 3554-63.
69. ONCOLOGY INFORMATION SERVICE (O.I.S) 2011. TherapieMonitor Multiples Myelom I.+II. Quartal 2011. In: ONCOLOGY INFORMATION SERVICE (ed.). Oncology Information Service.
70. PALUMBO, A. & ANDERSON, K. 2011. Multiple myeloma. *N Engl J Med*, 364, 1046-60.
71. PALUMBO, A., BRINGHEN, S., LUDWIG, H., DIMOPOULOS, M. A., BLADE, J., MATEOS, M. V., ROSINOL, L., BOCCADORO, M., CAVO, M., LOKHORST, H., ZWEEGMAN, S., TERPOS, E., DAVIES, F., DRIESSEN, C., GIMSING, P., GRAMATZKI, M., HAJEK, R., JOHNSEN, H. E., LEAL DA COSTA, F., SEZER, O., SPENCER, A., BEKSAC, M., MORGAN, G., EINSELE, H., SAN MIGUEL, J. F. & SONNEVELD, P. 2011. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood*, 118, 4519-29.
72. PALUMBO, A., SEZER, O., KYLE, R., MIGUEL, J. S., ORLOWSKI, R. Z., MOREAU, P., NIESVIZKY, R., MORGAN, G., COMENZO, R., SONNEVELD, P., KUMAR, S., HAJEK, R., GIRALT, S., BRINGHEN, S., ANDERSON, K. C., RICHARDSON, P. G., CAVO, M., DAVIES, F., BLADE, J., EINSELE, H., DIMOPOULOS, M. A., SPENCER, A., DISPENZIERI, A., REIMAN, T., SHIMIZU,

- K., LEE, J. H., ATTAL, M., BOCCADORO, M., MATEOS, M., CHEN, W., LUDWIG, H., JOSHUA, D., CHIM, J., HUNGRIA, V., TURESSON, I., DURIE, B. G., LONIAL, S. & IMWG 2009. International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia*, 23, 1716-30.
73. RAAB, M. S. & GOLDSCHMIDT, H. 2010. Aktuelle Entwicklungen in der Therapie des multiplen Myeloms. *Arzneimitteltherapie*, 305-16.
74. RAJKUMAR, S. V. 2003. Thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma and overview of experience in smoldering/indolent disease. *Semin Hematol*, 40, 17-22.
75. RAJKUMAR, S. V. 2005. MGUS and smoldering multiple myeloma: update on pathogenesis, natural history, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 340-5.
76. RAJKUMAR, S. V. 2012. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 87, 78-88.
77. REECE, D. E. 2011. Posttransplantation maintenance therapy and optimal frontline therapy in myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2011, 197-204.
78. RICCARDI, A., GOBBI, P. G., UCCI, G., BERTOLONI, D., LUONI, R., RUTIGLIANO, L. & ASCARI, E. 1991. Changing clinical presentation of multiple myeloma. *Eur J Cancer*, 27, 1401-5.
79. RICHARDSON, P. G., DELFORGE, M., BEKSAC, M., WEN, P., JONGEN, J. L., SEZER, O., TERPOS, E., MUNSHI, N., PALUMBO, A., RAJKUMAR, S. V., HAROUSSEAU, J. L., MOREAU, P., AVET-LOISEAU, H., LEE, J. H., CAVO, M., MERLINI, G., VOORHEES, P., CHNG, W. J., MAZUMDER, A., USMANI, S., EINSELE, H., COMENZO, R., ORLOWSKI, R., VESOLE, D., LAHUERTA, J. J., NIESVIZKY, R., SIEGEL, D., MATEOS, M. V., DIMOPOULOS, M., LONIAL, S., JAGANNATH, S., BLADE, J., MIGUEL, J. S., MORGAN, G., ANDERSON, K. C., DURIE, B. G. & SONNEVELD, P. 2011. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia*, 26, 595-608.
80. ROBERT KOCH-INSTITUT 2012. *Krebs in Deutschland 2007/2008*, Berlin, Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
81. SAN MIGUEL, J. F., SCHLAG, R., KHUAGEVA, N. K., DIMOPOULOS, M. A., SHPILBERG, O., KROPFF, M., SPICKA, I., PETRUCCI, M. T., PALUMBO, A., SAMOILOVA, O. S., DMOSZYNSKA, A., ABDULKADYROV, K. M., SCHOTS, R., JIANG, B., MATEOS, M. V., ANDERSON, K. C., ESSELTINE, D. L., LIU, K., CAKANA, A., VAN DE VELDE, H. & RICHARDSON, P. G. 2008. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*, 359, 906-17.

82. SCHEY, S. & RAMASAMY, K. 2011. Pomalidomide therapy for myeloma. *Expert Opin Investig Drugs*, 20, 691-700.
83. SCHMIDMAIER, R., BASSERMANN, F. & LAMERZ, R. 2012. Klinisch relevante Grundzüge zur Pathogenese. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
84. SCHUTT, P., BRANDHORST, D., STELLBERG, W., POSER, M., EBELING, P., MULLER, S., BUTTKEREIT, U., OPALKA, B., LINDEMANN, M., GROSSEWILDE, H., SEEGER, S., MORITZ, T. & NOWROUSIAN, M. R. 2006. Immune parameters in multiple myeloma patients: influence of treatment and correlation with opportunistic infections. *Leuk Lymphoma*, 47, 1570-82.
85. SHORT, K. D., RAJKUMAR, S. V., LARSON, D., BUADI, F., HAYMAN, S., DISPENZIERI, A., GERTZ, M., KUMAR, S., MIKHAEL, J., ROY, V., KYLE, R. A. & LACY, M. Q. 2011. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. *Leukemia*, 25, 906-8.
86. SIROHI, B. & POWLES, R. 2004. Multiple myeloma. *The Lancet*, 363, 875-887.
87. STADTMAUER, E. A., WEBER, D. M., NIESVIZKY, R., BELCH, A., PRINCE, M. H., SAN MIGUEL, J. F., FACON, T., OLESNYCKYJ, M., YU, Z., ZELDIS, J. B., KNIGHT, R. D. & DIMOPOULOS, M. A. 2009. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol*, 82, 426-32.
88. STATISTISCHES BUNDESAMT (DESTATIS) 2013. Zensus 2011. Bevölkerung Bundesrepublik Deutschland am 9. Mai 2011. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt.
89. STRAKA, C., ODUNCU, F. S., FRANKE, D. & DIETZFELBINGER, H. 2012. Therapeutisches Konzept. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
90. STRINGER, S., BASNAYAKE, K., HUTCHISON, C. & COCKWELL, P. 2011. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone Marrow Res*, 2011, 493697.
91. WEBER, D. M., CHEN, C., NIESVIZKY, R., WANG, M., BELCH, A., STADTMAUER, E. A., SIEGEL, D., BORRELLO, I., RAJKUMAR, S. V., CHANAN-KHAN, A. A., LONIAL, S., YU, Z., PATIN, J., OLESNYCKYJ, M., ZELDIS, J. B. & KNIGHT, R. D. 2007. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*, 357, 2133-42.
92. WISLOFF, F., ANDERSEN, P., ANDERSSON, T. R., BRANDT, E., EIKA, C., FJAESTAD, K., LY, B., LOVASEN, K., STROM, B. R. & TJONNFJORD, G. E. 1991. Has the incidence of multiple myeloma in old age been underestimated? The myeloma project of health region I in Norway. I. *Eur J Haematol*, 47, 333-7.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten einer Pomalidomidbehandlung für die gesetzliche Krankenversicherung, die Kosten von Dexamethason als Begleitmedikation und die Kosten relevanter GKV-Zusatzleistungen erhoben.

Pomalidomid besitzt den Status eines Orphan Drugs, der im Jahr 2009 erteilt und im Juni 2013 noch einmal bestätigt wurde (Kommission der Europäischen Gemeinschaften, 2009), (European Medicines Agency (EMA), 2013). Im Anschluss zur Nutzenbewertung von Pirfenidon (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15. März 2012) wurde entschieden, dass bei Orphan Drugs, deren Umsatz mit der GKV zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer <50 Mio. € innerhalb der letzten zwölf Monate liegt, die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der in der Zulassungsstudie angewendeten Vergleichstherapie („Kontrollarm“) erfolgt ((Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012), Kommentar des Vorsitzenden, S. 6). Da Pomalidomid in den letzten zwölf Kalendermonaten keinen Umsatz innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer von mehr als 50 Millionen Euro pro Jahr erzielt hat, gilt diese Bedingung für Pom+LD-Dex bei Markteinführung per Definition als erfüllt.

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs mit einem Umsatzvolumen <50 Mio. € der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung zudem bereits als belegt. Aufgrund der hierfür zulässigen Vergleichstherapie auf Basis der vorliegenden Zulassungsstudie wurde in Abschnitt 3.1 für Pom+LD-Dex auch keine zweckmäßige Vergleichstherapie anhand vorgegebener Kriterien definiert. Da es sich bei hoch-dosiertem Dexamethason, HD-Dex, im Kontrollarm der Zulassungsstudie MM-003 im vorliegenden Dossier um die in der Zulassungsstudie angewendete Vergleichstherapie, per Definition jedoch nicht um eine zweckmäßige Vergleichstherapie handelt, werden nachfolgend keine Angaben zu Dosierungen von hoch-dosiertem Dexamethason, Behandlungskosten bzw. hiermit im Zusammenhang stehenden GKV-Zusatzleistungen und deren Kosten gemacht.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) |
|--|--|--|--|---------------------------------------|
| Pomalidomid | Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. | 4 mg oral 1 x täglich an 21 Tagen eines 28-Tage-Zyklus | 13 Zyklen | 21 |
| Niedrig-dosiertes Dexamethason (in Kombination mit Pomalidomid) (Patienten ≤75 Jahre) | | 40 mg oral 1 x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus | 13 Zyklen | 4 |
| Niedrig-dosiertes Dexamethason (in Kombination mit Pomalidomid) (Patienten >75 Jahre) | | 20 mg oral 1 x täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus | 13 Zyklen | 4 |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | Keine Angaben zu zweckmäßiger Vergleichstherapie erforderlich. | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Dosierung von Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason stammen aus der Fachinformation für Pomalidomid (Celgene Europe Limited, 2013d). Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Je 28-Tagezyklus ergibt die Division von 365 Tagen eines Kalenderjahres mit 28 Zyklustagen 13,04 Zyklen. In Tabelle 3-19 sowie nachfolgenden Kostenberechnungen wird die niedrige zweite Nachkommastelle nicht berücksichtigt und kaufmännisch auf 13 Zyklen gerundet.

In der vorangegangenen Tabelle 3-19 sind einzelne Dosierungen der Therapiekombination Pom+LD-Dex dargestellt. Die Berechnung der Dosierung für Dexamethason als Begleittherapie von Pomalidomid gemäß dem Schema aus der Fachinformation von Pomalidomid (Celgene Europe Limited, 2013d) erfolgt auf Basis altersadjustierter Vorgaben. Als Therapie in Kombination mit Pomalidomid besteht die Behandlung mit Dexamethason bei Patienten ≤75 Jahren aus der Gabe von 40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 je 28-Tagezyklus (d. h. insgesamt 160 mg pro Behandlungszyklus). Bei Patienten >75 Jahren wird jeweils 20 mg Dexamethason an den Tagen 1, 8, 15 und 22 je 28-Tagezyklus (entsprechend 80 mg pro Behandlungszyklus) gegeben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-19). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|--|--|--------------------------------------|
| Pomalidomid | Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. | 273 (21 Tage à 13 Zyklen) |
| Niedrig-dosiertes Dexamethason (in Kombination mit Pomalidomid) | | 52 (4 Tage à 13 Zyklen) |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | Keine Angaben zu zweckmäßiger Vergleichstherapie erforderlich | |

Die jährlichen Behandlungstage von Pomalidomid ergeben sich durch Multiplikation der 21 Therapietage je Zyklus (Tabelle 3-20) mit den 13 Zyklen im Jahr (21 à 13 = 273 Behandlungstage).

Die Dosierung von Dexamethason als Begleittherapie richtet sich nach dem in Tabelle 3-19 abgetragenen Schema. Sowohl für Patienten >75 Jahre als auch Patienten ≤75 Jahre wird Dexamethason pro Zyklus an insgesamt vier Tagen (Tage 1, 8, 15 und 22 je Zyklus à 28 Tage) verabreicht. Bei 13 Behandlungszyklen pro Jahr à 28 Tage entspricht dies einer Dexamethasongabe als Begleitmedikation zu Pomalidomid an 52 Behandlungstagen (vier Tage à 13 Zyklen).

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|--|
| Pomalidomid | 3 mg/Tag x 365 Tage=1.095,00 mg |
| Niedrig-dosiertes Dexamethason (in Kombination mit Pomalidomid) (Patienten ≤75 Jahre) | 5,71 mg/Tag x 365 Tage=2.084,15 mg |
| Niedrig-dosiertes Dexamethason (in Kombination mit Pomalidomid) (Patienten >75 Jahre) | 2,86 mg/Tag x 365 Tage=1.043,90 mg |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | Keine Angaben zu zweckmäßiger Vergleichstherapie erforderlich |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die *Defined Daily Dose* (DDD) von Pomalidomid basiert auf der 4 mg Handelsform, welche an 21 Behandlungstagen innerhalb eines vorgegebenen 28-Tageszyklus zum Einsatz kommt. Zur DDD bestand zum Zeitpunkt der Zulassung von Pomalidomid noch keine Ausweisung basierend auf WHO-Kriterien. Es lässt sich die durchschnittliche jährliche Dosis für Pomalidomid aus der Pomalidomid Fachinformation (Celgene Europe Limited, 2013d) jedoch wie folgt ermitteln:

$$4 \text{ mg/Tag} \times 21 \text{ Tage/28 Tage} \times 365 \text{ Tage} = 3 \text{ mg/Tag} \times 365 \text{ Tage} = 1.095,00 \text{ mg.}$$

Wie im vorangegangenen Abschnitt 3.3.1 errechnet, ergeben die Vorgaben für die Dosierung von Dexamethason für Patienten ≤75 Jahre eine Dosis von 160 mg je Zyklus (Dexamethason 40 mg oral an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28 Tage-Zyklus).

Für Patienten >75 Jahre ergibt sich eine Dosis von 80 mg je Zyklus (Dexamethason 20 mg oral an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28 Tage-Zyklus).

Hieraus ergibt sich, kaufmännisch auf zwei Nachkommastellen gerundet, folgende DDD:

- 40 mg x 4 Tage/28 Tage = 5,71 mg/Tag (für Patienten ≤75 Jahre)
- 20 mg x 4 Tage/28 Tage = 2,86 mg/Tag (für Patienten >75 Jahre)

Auf ein Jahr berechnet ergibt sich folgende Gesamtdosis:

- 5,71 mg/Tag x 365 Tage = 2.084,15 mg (für Patienten ≤75 Jahre)
- 2,86 mg/Tag x 365 Tage = 1.043,90 mg (für Patienten >75 Jahre)

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | | | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|--|---|--------------|-----------|---|
| | | | | |
| Pomalidomid (Imnovid®) | 4 mg, Hartkapseln (21 Tbl.) | PZN 10022793 | 12.997,64 | 11.300,43 |
| | 3 mg, Hartkapseln (21 Tbl.) | PZN 10022787 | 12.802,83 | 11.131,05 |
| | 2 mg, Hartkapseln (21 Tbl.) | PZN 10022770 | 12.608,01 | 10.961,66 |
| | 1 mg, Hartkapseln (21 Tbl.) | PZN 10022764 | 12.413,21 | 10.792,29 |
| Dexamethason* | 8 mg, Tabletten, N3 (100 Tbl.) | PZN 00006623 | 123,05 | 121,20 |
| | 8 mg, Tabletten, N2 (50 Tbl.) | PZN 00006617 | 66,76 | 64,91 |
| | 8 mg, Tabletten, N1 (20 Tbl.) | PZN 00006600 | 32,69 | 30,84 |
| | 8 mg, Tabletten (10 Tbl.) | PZN 06846672 | 21,52 | 19,67 |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | Keine Angaben zu zweckmäßiger Vergleichstherapie erforderlich | | | |

*Dexamethason-CT für Packungsgrößen N3, N2 und N1 (100, 50 bzw. 20 Tbl.) und Dexamethason acis für die Packungsgröße mit 10 Tabletten

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Apothekenabgabepreise für Pomalidomid in Euro entsprechen den für den 01.09.2013 bei der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) für die Neuaufnahme von Pomalidomid in die große deutsche Spezialitäten-Taxe (sog. Lauer-Taxe) eingereichten Preisen für das Originalpräparat Pomalidomid (Imnovid®) (Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA), 2013). GKV-Kosten für Pomalidomid nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte entsprechen den jeweiligen Apothekenabgabepreisen je mg Dosierung Pomalidomid, reduziert um den entsprechenden Herstellerrabatt und den Apothekenabschlag (1,85 €).

Der Herstellerabschlag ergibt sich je mg Dosierung jeweils aus der Multiplikation des 16 % Herstellerrabatts mit dem Herstellerabgabepreis für Pomalidomid. Es ergeben sich demnach folgende Herstellerabschläge:

- Pomalidomid 21 x 4 mg: 16 % x 10.596,00 € = 1.695,36 €
- Pomalidomid 21 x 3 mg: 16 % x 10.437,06 € = 1.669,93 €
- Pomalidomid 21 x 2 mg: 16 % x 10.278,12 € = 1.644,50 €
- Pomalidomid 21 x 1 mg: 16 % x 10.119,18 € = 1.619,07 €

Die jeweiligen Rechenergebnisse hinsichtlich der Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (in Euro) sind in der rechten Spalte von Tabelle 3-22 dargestellt.

Für Dexamethason wurde gemäß Daten zum 01.08.2013 das Generikum Dexamethason mit der Wirkstärke 8 mg in Tablettenform für unterschiedliche Packungsgrößen berücksichtigt. Hierbei wurde für jede Packungsgröße (N) jeweils die für die GKV kostengünstigste Arzneimittelpackung Dexamethason gewählt. Je nach Packungsgröße waren gemäß Daten zum 01.08.2013 hierbei Arzneimittelpackungen unterschiedlicher Hersteller maßgeblich – Dexa-CT für N3-, N2- und N1-Packungen zu je 100, 50 bzw. 20 Tabletten, und Dexamethason acis für Packungen à 10 Tabletten. Die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten basieren auf den jeweiligen Apothekenabgabepreisen, verringert um den Apothekenabschlag von 1,85 € (LAUER-FISCHER GmbH, 2013). Nähere Angaben zu einzelnen Berechnungen finden sich nachfolgend in Abschnitt 3.3.5.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie,

jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|--|---|--|---|
| Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason | Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. | Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 13491)*; Grundpauschale ab 60. Lebensjahr (EBM 13492)* | 0,31 | 4 |
| | | Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500) | 0,31 | 4 |
| | | Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM 32122) | 1,46 | 19 |
| | | Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 06211)**; Grundpauschale ab 60. Lebensjahr (EBM 06212)** | 0,31 | 4 |
| | | Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte (EBM 06225) | 0,31 | 4 |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | | Keine Angaben zu zweckmäßiger Vergleichstherapie erforderlich | | |

*hämatologische Untersuchung; ** augenärztliche Untersuchung

In Tabelle 3-23 sind einzelne, bei einer Behandlung von Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason entsprechend der Fachinformationen zusätzlich anfallende, GKV-Leistungen wiedergegeben (Celgene Europe Limited, 2013d, CT Arzneimittel, 2012). Da gemäß Abschnitt 3.2 die Zielpopulation auch der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht, wird nachfolgend auch keine weitere Unterscheidung hierzu vorgenommen.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Laut den Berechnungen in Abschnitt 3.3.1 entspricht ein Zeitraum von einem Jahr bei einem Behandlungszyklus von 28 Tagen laut Pomalidomid Fachinformation (Celgene Europe Limited, 2013d) $365/28 = 13,04$ und gerundet somit 13 Zyklen.

Die in Tabelle 3-23 aufgelisteten GKV-Zusatzleistungen bestehen im Wesentlichen aus zwei angeordneten, regelmäßigen Facharztuntersuchungen, die sich jeweils aus der Pomalidomid Fachinformation (Celgene Europe Limited, 2013d), respektive der Fachinformation für Dexamethason (CT Arzneimittel, 2012) ableiten. Aus den Fachinformationen für Dexamethason einzelner Hersteller ergeben sich bezüglich der GKV-Zusatzleistungen keine unterschiedlichen Angaben. Daher kann nachfolgend die Fachinformation eines der Hersteller exemplarisch zitiert werden.

Erstellung und Kontrolle des kompletten Blutbilds gemäß Pomalidomid Fachinformation (Celgene Europe Limited, 2013d)

Gemäß Pomalidomid Fachinformation (Celgene Europe Limited, 2013d) ist „*Das komplette Blutbild ... zu Beginn der Behandlung, in den ersten 8 Wochen wöchentlich und danach monatlich zu kontrollieren*“.

In Tabelle 3-23 sind folgende Grund- und Zusatzpauschalen als GKV-Leistungen hinterlegt:

- **Grundpauschale** (EBM-Ziffern 13491 und 13492: für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr bzw. für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres)
- **Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung** (EBM-Ziffer 13500)

Die Grundpauschale enthält den persönlichen Arzt-Patientenkontakt als obligaten Leistungsinhalt. Die Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung enthält als obligaten Leistungsinhalt die Behandlung einer laboratoriumsmedizinisch oder histologisch/zytologisch gesicherten, primär hämatologischen und/oder onkologischen und/oder immunologischen Systemerkrankung sowie die Erstellung eines krankheitsspezifischen Therapiekonzeptes unter Berücksichtigung individueller Faktoren. Diese Definition spiegelt die hämatologischen Routineuntersuchungen wider, wie sie auch im Rahmen einer Behandlung mit Pom+LD-Dex durchgeführt werden. Da EBM-Ziffer 13500 zudem keinen Abrechnungsausschluss gegenüber den EBM-Ziffern 13491 und 13492 aufweist, kann die Zusatzpauschale ebenso wie die Grundpauschale abgerechnet werden. In Bezug auf sowohl die Grund- als auch die Zusatzpauschale ist zu berücksichtigen, dass diese jeweils nur je Behandlungsfall abzurechnen sind. Gemäß § 21 Abs. 1 BMV-Ä bzw. § 25 Abs. 1 EKV ist ein Behandlungsfall demnach definiert als “die Behandlung desselben Versicherten durch dieselbe Arztpraxis in einem Kalendervierteljahr zulasten derselben Krankenkasse“ (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2013a). Somit beträgt die Anzahl der abrechenbaren GKV-Leistungen pro Jahr jeweils 4, sowohl für die Grundpauschale, als auch für die Zusatzpauschale. Geteilt durch eine Anzahl von 13 Behandlungszyklen pro Jahr à 28 Tage entspricht dies jeweils 0,31 abrechenbaren GKV-Leistungen pro Zyklus.

Die GKV-Leistung „Mechanisierter vollständiger Blutstatus“ definiert sich als *Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren*, mit dem obligaten Leistungsinhalt der Untersuchungen von Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenzählung, Leukozytenzählung, Thrombozytenzählung und der mechanisierten Zählung der Neutrophilen, Eosinophilen, Basophilen, Lymphozyten und Monozyten (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2013b). Diese Erstellung des sogenannten kompletten Blutbilds hat hierbei gemäß Pomalidomid Fachinformation (Celgene Europe Limited, 2013d) im Rahmen der Einleitung und Überwachung der Behandlung unter Aufsicht eines Arztes zu erfolgen, der Erfahrung in der Behandlung des Multiplen Myeloms besitzt.

Wie eingangs zu diesem Abschnitt bereits erwähnt, handelt es sich bei dem kompletten Blutbild („Mechanisierter vollständiger Blutstatus“) um eine therapiebegleitende, hämatologische Untersuchung, die gemäß Pomalidomid Fachinformation (Celgene Europe Limited, 2013d) zu Behandlungsbeginn, in den ersten acht Wochen wöchentlich und danach monatlich zu erfolgen hat. Zu Behandlungsbeginn und innerhalb der ersten acht Wochen entspricht dies insgesamt neun Arztbesuchen. In den verbleibenden 44 Wochen eines Jahres fallen zudem $44/4,3$ Wochen = 10,2 Monate und somit effektiv zehn weitere Arztbesuche an. Insgesamt sind innerhalb eines Jahres somit $9 + 10 = 19$ Besuche bei einem Hämatologen erforderlich. Bei 13 Behandlungszyklen à 28 Tagen entspricht dies einer durchschnittlichen Anzahl von $19/13 = 1,46$ Abrechnungen der Leistung „Mechanisierter vollständiger Blutstatus“ je Zyklus.

Augenärztliche Kontrollen gemäß Dexamethason Fachinformation (CT Arzneimittel, 2012)

Im Rahmen einer Behandlung mit Dexamethason existiert laut Fachinformation folgende Vorgabe:

„Bei einer langandauernden Therapie mit Glukokortikoiden sind regelmäßige ärztliche Kontrollen (einschließlich augenärztlicher Kontrollen in 3-monatigen Abständen) angezeigt“. (CT Arzneimittel, 2012).

Neben den hämatologischen Untersuchungen sind somit bei einer Behandlung mit Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason weitere GKV-Zusatzleistungen in Form von regelmäßigen augenärztlichen Untersuchungen zu berücksichtigen.

In Tabelle 3-23 sind diesbezüglich folgende GKV-Leistungen hinterlegt:

- **Grundpauschale** (EBM-Ziffern 06211 und 06212: für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr bzw. für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres)
- **Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte** (EBM-Ziffer 06225)

ie oben ausgewiesene **Grundpauschale** enthält den persönlichen Arzt-/Patientenkontakt als fakultativen Leistungsinhalt. Der **Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte** enthält als obligaten Leistungsinhalt ebenfalls den persönlichen Arzt-/Patientenkontakt und ist zudem als „Zuschlag zu den Grundpauschalen nach den Nrn. 06210 bis 06212 für die Behandlung eines Versicherten ausschließlich durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte gemäß Nr. 6 der Präambel 6.1“ ausgewiesen (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2013b)). Somit kann sowohl die Grundpauschale als auch der Zuschlag durch den behandelnden Arzt abgerechnet werden.

Auch die hier dokumentierte Grundpauschale sowie der Zuschlag für die Behandlung sind jeweils nur je Behandlungsfall abzurechnen. Über einen Behandlungszeitraum von einem Jahr entspricht dies insgesamt vier Untersuchungen bei einem Augenarzt in jeweiligen Abständen von drei Monaten. Bei einer Anzahl von 13 Behandlungszyklen à 28 Tagen ist dies mit einer durchschnittlichen Anzahl von $4/13 = 0,31$ Augenarztbesuchen pro Behandlungszyklus gleichzusetzen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-23 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Einheit in Euro |
|---|----------------------------|
| Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 13491) / Grundpauschale ab 60. Lebensjahr (EBM 13492)* | 31,72 |
| Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500) | 19,10 |
| Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM 32122) | 1,10 |
| Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 06211) / Grundpauschale ab 60. Lebensjahr (EBM 06212)** | 14,57 |
| Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte (EBM 06225) | 11,14 |

*hämatologische Untersuchung; ** augenärztliche Untersuchung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Erstellung und Kontrolle des kompletten Blutbilds gemäß Pomalidomid Fachinformation (Celgene Europe Limited, 2013d)

Wie eingangs bereits erwähnt, sind die gemäß Pomalidomid Fachinformation (Celgene Europe Limited, 2013d) erforderlichen hämatologischen Untersuchungen bei einer Behandlung mit Pom+LD-Dex mit den folgenden EBM-Leistungen verbunden (siehe (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2013b).

- **Grundpauschale 6.-59. und ab 60. Lebensjahr** (EBM-Ziffer 13491 bzw. 13492)
- **Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung** (EBM-Ziffer 13500)
- **Mechanisierter, vollständiger Blutstatus** (EBM-Ziffer 32122)

Grundpauschale für die Erstellung und Kontrolle des kompletten Blutbilds

Die Höhe der Grundpauschale für die ärztliche Untersuchung bei einem Hämatologen unterscheidet sich nach Alter des Patienten. Für Patienten zwischen dem 6. und 59. Lebensjahr ist eine Grundpauschale in Höhe von 865 EBM-Punkten abzurechnen. Eine ärztliche Vergütung der Grundpauschale bei Patienten über 60 Jahren erfolgt in Höhe von 905 EBM-Punkten. Um eine durchschnittliche ärztliche Grundvergütung ermitteln zu können, wird hier die in Abschnitt 3.2.3 aufgeführte Altersverteilung von Patienten mit Multiplem Myelom zugrunde gelegt. Im Kontext einer Behandlung mit Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason ist hierbei laut Indikationstext ein Mindestalter von 18 Jahren zu berücksichtigen. Entsprechend den Vorgaben in Abschnitt 3.2.3 ist ein prozentualer Anteil an Patienten in Höhe von 19,8 % zwischen 18 und 59 Jahren, sowie ein Anteil von 80,2 % über 60 Jahren zu erwarten. Zwecks einer Bewertung der EBM-Leistung wurden die beiden EBM-Ziffern 13491 (865 EBM-Punkte) und EBM 13492 (905 EBM-Punkte) jeweils mit 3,5363 Cent bewertet und auf Basis der soeben vorgestellten Altersunterscheidung gewichtet (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2013b, Kassenärztliche Vereinigung Berlin, 2013). Hieraus ergibt sich eine Grundpauschale für die hämatologische Untersuchung in Höhe von 31,72 €

Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung

Die „Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung“ (EBM-Ziffer 13500) ist mit 540 EBM-Punkten je abgerechneter Leistung hinterlegt. Bei einer Vergütung von 3,5363 Cent pro EBM-Punkt entspricht dies Kosten der GKV in Höhe von 19,10 € je Einheit (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2013b), (Kassenärztliche Vereinigung Berlin, 2013).

Mechanisierter, vollständiger Blutstatus

Die Laboruntersuchung „Mechanisierter, vollständiger Blutstatus“ (EBM-Ziffer 32122) entspricht der Erstellung eines kompletten Blutbilds gemäß Pomalidomid Fachinformation (Celgene Europe Limited, 2013d). Diese Laborleistung ist mit 1,10 € abrechenbar.

Augenärztliche Kontrollen gemäß Dexamethason Fachinformation (CT Arzneimittel, 2012)

Für **augenärztliche Kontrollen** sind folgende EBM-Leistungen dokumentiert:

- **Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr und ab 60. Lebensjahr** (EBM-Ziffer 06211 bzw. 06212)
- **Zusatzpauschale für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte** (EBM-Ziffer 06225)

Grundpauschale für die augenärztliche Untersuchung

Auch bei den Grundleistungen augenärztlicher Untersuchungen wird im Rahmen der Vergütung nach dem Alter des zu behandelnden Patienten unterschieden. Für Patienten zwischen dem 6. und 59. Lebensjahr ist für die Grundpauschale laut EBM-Ziffer 06211 eine Punktzahl von 360 ausgewiesen. Die Grundpauschale für eine augenärztliche Behandlung von Patienten über 60 Jahre wird gemäß EBM-Ziffer 06212 mit einer Anzahl von 425 EBM-Punkten abgerechnet (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2013b).

Auf Basis der bereits erfolgten Angaben zur geschätzten prozentualen Altersverteilung von Patienten mit Multiplem Myelom (19,8 % der Patienten zwischen 18 und 59 Jahren und 80,2 % der Patienten über 60 Jahren, siehe Abschnitt 3.2.3), wird auch in diesem Fall eine durchschnittliche ärztliche Grundvergütung ermittelt. Die beiden EBM-Leistungen, EBM-Ziffer 06211 mit 360 Punkten und EBM-Ziffer 06212 mit 425 Punkten, wurden jeweils mit 3,5363 Cent bewertet und auf Basis der eingangs vorgestellten, prozentualen Altersunterscheidung gewichtet (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2013b); (Kassenärztliche Vereinigung Berlin, 2013). Hieraus ergibt sich eine Grundpauschale je augenärztliche Untersuchung in Höhe von 14,57 €

Mit einer EBM-Punktzahl von 315 kann gemäß EBM-Ziffer 06225 ein Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte abgerechnet werden. Dies ergibt eine Vergütung in Höhe von $315 \times 0,035363 \text{ €} = 11,14 \text{ €}$ (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2013b, Kassenärztliche Vereinigung Berlin, 2013).

Geben Sie in Tabelle 3-25 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-23 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-24 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-10 (Anzahl der

Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-18 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro; obere Grenze: 1.897 Patienten (untere Grenze: 630 Patienten) |
|--|--|--|---|---|
| Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason | Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. | Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 13491) / Grundpauschale ab 60. Lebensjahr (EBM 13492)* | 126,88 | 240.691,36 (79.934,40) |
| | | Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (EBM 13500) | 76,40 | 144.930,80 (48.132,00) |
| | | Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM 32122) | 20,90 | 39.647,30 (13.167,00) |
| | | Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr (EBM 06211) / Grundpauschale ab 60. Lebensjahr (EBM 06212) ** | 58,28 | 110.557,16 (36.716,40) |
| | | Zuschlag für die Behandlung durch (einen) konservativ tätige(n) Augenarzt/-ärzte (EBM 06225) | 44,56 | 84.530,32 (28.072,80) |
| | | Gesamt | 327,02 | 620.356,94 (206.022,60) |
| | | keine Angaben zu zweckmäßiger Vergleichstherapie erforderlich | | |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |

*hämatologische Untersuchung; ** augenärztliche Untersuchung

Kosten für GKV-Leistungen je Patient und pro Jahr - hämatologische Untersuchungen

Die Laborleistung „Mechanisierter vollständiger Blutstatus“ ist laut Pomalidomid Fachinformation (Celgene Europe Limited, 2013d) im Ablauf von zwölf Monaten insgesamt 19 Mal vorgeschrieben. Grund- und Zusatzpauschalen werden zudem quartalsweise abgerechnet (siehe Tabelle 3-23 zu Beginn dieses Abschnitts). Gemäß den Angaben in Tabelle 3-24 zu den Kosten einer Einzelleistung entspricht dies Gesamtkosten in Höhe von

- $4 \times 31,72 \text{ €} = 126,88 \text{ €}$ für die abgerechnete Grundpauschale,
- $4 \times 19,10 \text{ €} = 76,40 \text{ €}$ für die abgerechnete Zusatzpauschale und
- $19 \times 1,10 \text{ €} = 20,90 \text{ €}$ für die Untersuchung „Mechanisierter, vollständiger Blutstatus“.

Kosten für GKV-Leistungen je Patient und pro Jahr – augenärztliche Untersuchungen

Augenärztliche Untersuchungen sind laut Dexamethason Fachinformation (CT Arzneimittel, 2012) im Ablauf von zwölf Monaten insgesamt 4 Mal vorgeschrieben (siehe ebenfalls Tabelle 3-23 zu Beginn dieses Abschnitts). Gemäß den Angaben in Tabelle 3-24 zu den Kosten einer Einzelleistung entspricht dies Gesamtkosten in Höhe von

- $4 \times 14,57 \text{ €} = 58,28 \text{ €}$ für die abgerechnete Grundpauschale und
- $4 \times 11,14 \text{ €} = 44,56 \text{ €}$ für den abgerechneten Zuschlag.

Insgesamt ergeben sich für GKV-Leistungen, die im Rahmen einer Behandlung mit Pom+LD-Dex erbracht werden müssen, über einen Zeitraum von zwölf Monaten Kosten in Höhe von $126,88 \text{ €} + 76,40 \text{ €} + 20,90 \text{ €} + 58,28 \text{ €} + 44,56 \text{ €} = 327,02 \text{ €}$. Für die obere Grenze der Zielpopulation (1.897 Patienten) entstehen hieraus Gesamtkosten in Höhe von **620.356,94 €**. Für die untere Grenze von 630 Patienten ergeben sich Gesamtkosten für die GKV in Höhe von **206.022,60 €**.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-26 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-18) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Jahrestherapiekosten je Patient für die Zielpopulation – Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason

Die in der nachfolgenden Tabelle 3-26 dargestellten Jahrestherapiekosten ergeben sich aus den folgenden Kostenkategorien: Jahrestherapiekosten für Pomalidomid, Jahrestherapiekosten für Dexamethason und Kosten für GKV-Zusatzleistungen im Rahmen einer therapeutischen Behandlung mit Pom+LD-Dex über zwölf Monate.

Jahrestherapiekosten je Patient - Pomalidomid

Kosten für eine Arzneimittelpackung Pomalidomid (21 Tage mit empfohlener Initialdosis à 4 mg) nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro sind in Abschnitt 3.3.3, Tabelle 3-22 mit 11.300,43 € wiedergegeben. Für das zu bewertende Arzneimittel Pomalidomid werden 13 Zyklen à 28 Tage und somit eine Behandlung mit 13 Arzneimittelpackungen Pomalidomid über zwölf Monate berücksichtigt. Hieraus ergeben sich Jahrestherapiekosten mit Pomalidomid in Höhe von $13 \times 11.300,43 \text{ €} = 146.905,59 \text{ €}$

Jahrestherapiekosten für die Zielpopulation - Pomalidomid

Für die in Abschnitt 3.2.3 errechnete Zielpopulation in Höhe von 1.897 Patienten ergibt sich eine obere Grenze der Gesamtbehandlungskosten mit Pomalidomid in Höhe von $1.897 \times 146.905,59 \text{ €} = 278.679.904,23 \text{ €}$ (untere Grenze: $630 \times 146.905,59 = 92.550.521,70 \text{ €}$).

Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a obere Grenze: 1.897 Patienten (untere Grenze: 630 Patienten) |
|--|--|---|---|
| Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason | Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. | <u>Pomalidomid:</u> 146.905,59 <u>Dexamethason:</u> 292,82 <u>Zusatzleistungen:</u> 327,02 <u>Gesamt:</u> 147.525,43 | <u>Pomalidomid:</u> 278.679.904,23 (92.550.521,70) <u>Dexamethason:</u> 555.479,54 (184.476,60) <u>Zusatzleistungen:</u> 620.356,94 (206.022,60) <u>Gesamt:</u> 279.855.740,71 (92.941.020,90) |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | keine Angaben zu zweckmäßiger Vergleichstherapie erforderlich | | |
| a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10 sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-18 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. | | | |

Jahrestherapiekosten je Patient - Dexamethason

Gemäß den Angaben in Abschnitt 3.3.2 sind die Vorgaben für die Dosierung von Dexamethason als Kombinationstherapie mit Pomalidomid abhängig vom Alter des Patienten, gemäß Angaben aus der Pomalidomid Fachinformation (Celgene Europe Limited, 2013d).

Jahrestherapiekosten für Dexamethason je Patient ≤ 75 Jahre

Patienten ≤ 75 Jahre werden an den Tagen 1, 8, 15 und 22 jeweils mit 40 mg Dexamethason behandelt, was über einen Zeitraum von zwölf Monaten (13 Behandlungszyklen à 28 Tagen) einer Gesamtdosis von $4 \times 40 \text{ mg} \times 13 = \mathbf{2.080 \text{ mg}}$ entspricht.

Pro Behandlungstag ist für Patienten ≤ 75 Jahre eine Einnahme von 40 mg Dexamethason mit einer Einnahme von 5 Tabletten mit der größten Wirkstärke à 8 mg gleichzusetzen. Über 13 Behandlungszyklen und bei einer Einnahme an den vier Behandlungstagen 1, 8, 15 und 22 gemäß Pomalidomid Fachinformation (Celgene Europe Limited, 2013d), ergibt sich hieraus eine Stückzahl von $5 \text{ Tabletten} \times 4 \text{ Behandlungstage} \times 13 \text{ Zyklen} = \mathbf{260 \text{ Tabletten}}$ Dexamethason à 8 mg pro Jahr.

Bei Verwendung einer N3-Packung mit einer Stückzahl von je 100 Tabletten wäre ein Verbrauch von drei Arzneimittelpackungen Dexamethason 8 mg Tabletten aufgrund einer dritten angebrochenen Packung mit einem Verwurf von 40 (300-260) Tabletten à 8 mg verbunden. Eine kostengünstigere Variante als die Verwendung einer dritten N3-Arzneimittelpackung Dexamethason 8 mg Tabletten (100 Tbl. à 8 mg zu GKV-Kosten von 121,20 €) stellt die Kombination einer N2-Arzneimittelpackung Dexamethason 8 mg Tabletten von 50 Tbl. à 8 mg und einer acis-Arzneimittelpackung Dexamethason 8 mg Tabletten von 10 Tbl. à 8 mg dar, um den medikamentösen Bedarf der verbleibenden $260 - 200 = 60$ Tabletten à 8 mg zu decken. Eine N2-Arzneimittelpackung von 50 Tbl. à 8 mg kostet hierbei 64,91 € und eine Packung von 10 Tbl. à 8 mg 19,67 €. Damit ergeben sich Gesamtkosten in Höhe von $2 \times 121,20 \text{ €} + 64,91 \text{ €} + 19,67 \text{ €} = \mathbf{326,98 \text{ €}}$ pro Jahr.

Jahrestherapiekosten für Dexamethason je Patient > 75 Jahre

Patienten > 75 Jahre werden an den Tagen 1, 8, 15 und 22 jeweils mit 20 mg Dexamethason behandelt. Über einen Zeitraum von zwölf Monaten (13 Behandlungszyklen à 28 Tagen) entspricht dies einer Gesamtdosis von $4 \times 20 \text{ mg} \times 13 = \mathbf{1.040 \text{ mg}}$.

Pro Behandlungstag ist für Patienten > 75 Jahre eine Einnahme von 20 mg Dexamethason mit einer Einnahme von 2 Tabletten à 8 mg und einer Tablette à 4 mg gleichzusetzen ($2 \times 8 \text{ mg} + 1 \times 4 \text{ mg} = 20 \text{ mg}$). Über 13 Behandlungszyklen und bei einer Einnahme an den vier Behandlungstagen 1, 8, 15 und 22 gemäß Pomalidomid Fachinformation (Celgene Europe Limited, 2013d) entspräche dies einer Stückzahl von $2 \text{ Tabletten} \times 4 \text{ Behandlungstage} \times 13 \text{ Zyklen} = \mathbf{104 \text{ Tabletten}}$ Dexamethason à 8 mg und $1 \text{ Tablette} \times 4 \text{ Behandlungstage} \times 13 \text{ Zyklen} = \mathbf{52 \text{ Tabletten}}$ Dexamethason à 4 mg. Die niedrigsten Kosten ergeben sich aus der Kombination einer N3-Packung Dexamethason 8 mg Tabletten (100 Tbl. à 8 mg), einer N1-Packung Dexamethason 8 mg Tabletten (20 Tbl. à 8 mg), und einer weiteren Arzneimittelpackung Dexamethason acis mit 10 Tbl. à 4 mg.

8 mg). Bei Verwendung einer N3-Packung (100 Tbl. à 8 mg) fehlen angesichts des Inhalts der N3-Packung noch $104 - 100 = 4$ Tbl. à 8 mg Dexamethason, sowie die 52 Tabletten à 4 mg Dexamethason. 52 Tabletten à 4 mg Dexamethason entsprechen 26 Tabletten à 8 mg, da sich 8 mg-Tabletten gemäß Dexamethason Fachinformation auch in zwei gleiche Hälften teilen lassen (CT Arzneimittel, 2012). Auf diese Weise können $26 + 4 = 30$ Tabletten Dexamethason à 8 mg aus genau zwei weiteren Arzneimittelpackungen Dexamethason à 8 mg (Dexa-CT, respektive Dexamethason acis), mit einer jeweiligen Stückzahl von 20 und 10 Tabletten, bezogen werden. Insgesamt entstehen über einen Zeitraum von zwölf Monaten somit Kosten einer Dexamethasonbehandlung in Höhe von $1 \times 121,20 \text{ €}$ (N3; 100 Tbl. à 8 mg); $1 \times 30,84 \text{ €}$ (N1; 20 Tbl. à 8 mg) und $1 \times 19,67 \text{ €}$ (10 Tbl. à 8 mg). In der Summe entspricht dies $121,20 \text{ €} + 30,84 \text{ €} + 19,67 \text{ €} = \mathbf{171,71 \text{ €}}$

Jahrestherapiekosten für Dexamethason je Patient der Zielpopulation

Gemäß den Angaben in Abschnitt 3.2.3 entspricht der Anteil an Patienten >75 Jahre 22 % und der Anteil an Patienten ≤75 Jahre 78 %. Gemäß den hier errechneten Kosten entspricht dies durchschnittlichen Jahrestherapiekosten mit Dexamethason in Höhe von ca. $22 \% \times 171,71 \text{ €} + 78 \% \times 326,98 \text{ €} = \mathbf{292,82 \text{ €}}$

Jahrestherapiekosten für die Zielpopulation – Dexamethason

Für die in Abschnitt 3.2.3 errechnete Zielpopulation in Höhe von 1.897 Patienten ergibt sich eine obere Grenze der Gesamtbehandlungskosten für die Dexamethason Begleitmedikation zu Pomalidomid in Höhe von $1.897 \times 292,82 \text{ €} = \mathbf{555.479,54 \text{ €}}$ (untere Grenze: $630 \times 292,82 \text{ €} = 184.476,60 \text{ €}$).

Jahrestherapiekosten je Patient – GKV-Zusatzleistungen

Wie bereits in Abschnitt 3.3.4 dargestellt, ergeben sich bei einer Behandlung mit Pom+LD-Dex über einen Zeitraum von zwölf Monaten Kosten von GKV-Zusatzleistungen je Patient in Höhe von **327,02 €**

Jahrestherapiekosten für die Zielpopulation – GKV-Zusatzleistungen

Gemäß den in Abschnitt 3.3.4 dargestellten GKV-Zusatzleistungen ergibt sich für die in Abschnitt 3.2.3 errechnete Zielpopulation für Pomalidomid eine obere Grenze der Gesamtkosten in Höhe von $1.897 \times 327,02 \text{ €} = \mathbf{620.356,94 \text{ €}}$ (untere Grenze: $630 \times 327,02 \text{ €} = \mathbf{206.022,60 \text{ €}}$).

Jahrestherapiekosten je Patient – Summe Gesamtkosten

Als Summe aller Kosten ergeben sich gemäß den Angaben in Tabelle 3-26 Gesamtkosten in Höhe von **147.525,43 €** je Patient. Diese setzen sich aus den Jahrestherapiekosten für Pomalidomid (146.905,59 €), den Jahrestherapiekosten für Dexamethason (292,82 €) und den Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen (327,02 €) über einen Zeitraum von zwölf Monaten zusammen.

Jahrestherapiekosten für die Zielpopulation – Summe Gesamtkosten

Die obere Grenze der Jahrestherapiekosten für die Zielpopulation von Pomalidomid entspricht einer Gesamtsumme von $1.897 \times 147.525,43 \text{ €} = \mathbf{279.855.740,71 \text{ €}}$ (untere Grenze: $630 \times 147.525,43 \text{ €} = \mathbf{92.941.020,90 \text{ €}}$).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Abbildung 3-5 liefert eine Übersicht zur Herleitung der in der Versorgungsrealität erwarteten Anzahl zu behandelnder GKV-Patienten, ausgehend von der in Abschnitt 3.2.3 errechneten oberen Grenze der Zielpopulation für Pomalidomid. Die einzelnen hierzu durchgeführten Rechenschritte sind nachfolgend im Detail wiedergegeben.

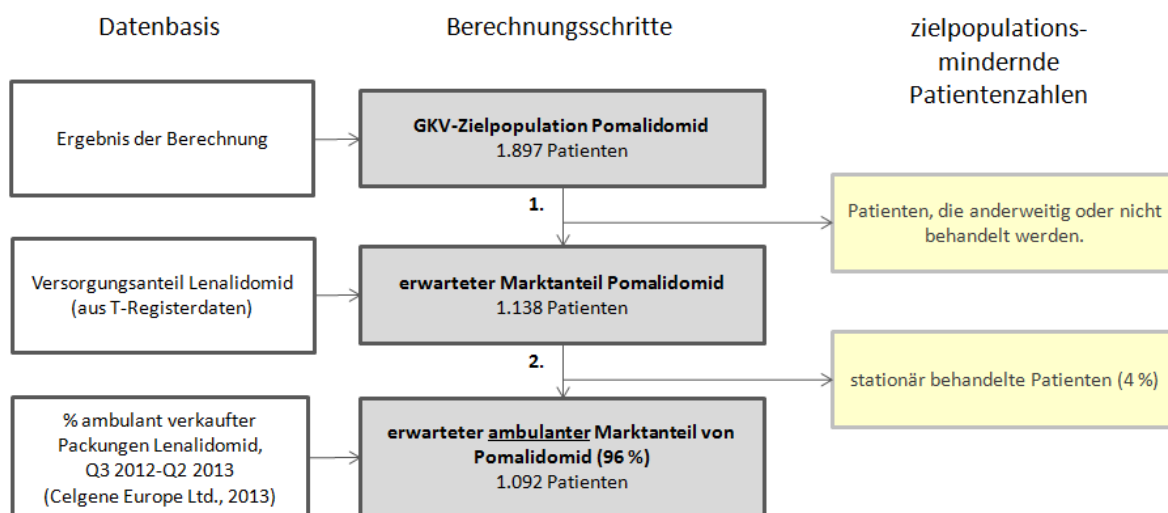


Abbildung 3-5: Herleitung der in der Versorgungsrealität erwarteten Anzahl zu behandelnder GKV-Patienten (obere Grenze der Zielpopulation von Pomalidomid)

1. Berücksichtigung einer Obergrenze für den % Marktanteil von Pomalidomid

Erfahrungen aus der Versorgungssituation mit Lenalidomid können zur Abschätzung des Marktanteils von Pomalidomid dienen. Ende 2013 ist Lenalidomid sechseinhalb Jahre am deutschen Markt verfügbar. Nachfolgend wird die Annahme getroffen, dass der maximale prozentuale Marktanteil von Pomalidomid relativ zur errechneten oberen Grenze der Zielpopulation von 1.897 Patienten mehrere Jahre nach Markteinführung den gegenwärtigen Marktanteil von Lenalidomid zur Behandlung von Patienten mit mindestens einer Vortherapie nicht übersteigen dürfte. Der Marktanteil von Lenalidomid wiederum errechnet sich aus der Anzahl der verkauften In-Label-Packungen Lenalidomid geteilt durch die Zielpopulation für Lenalidomid.

Daher wird im Folgenden zunächst die Zielpopulation für Lenalidomid hergeleitet. Aus der Anzahl abverkaufter Lenalidomid-Packungen wird in einem zweiten Schritt die Anzahl derzeit mit Lenalidomid behandelte Patienten berechnet. Aus diesen zwei Werten ergibt sich der Marktanteil von Lenalidomid (tatsächlich mit Lenalidomid behandelte Patienten, geteilt durch die Anzahl laut Zulassung mit Lenalidomid behandelbarer Patienten). Dieser Marktanteil wird in einem letzten Schritt auf Pomalidomid übertragen, um eine Schätzung der maximalen Anzahl mit Pomalidomid behandelte Patienten mehrere Jahre nach Markteinführung abgeben zu können.

Herleitung der Zielpopulation für Lenalidomid

Die Zielpopulation für Lenalidomid lässt sich wie schon die Zielpopulation für Pomalidomid unter Anwendung einer angepassten Form der in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Berechnungen ermitteln. Da die Zielpopulation für Lenalidomid einem 100 %igen Marktanteil bei Eintritt in die zweite Therapielinie entspricht, findet ein Großteil der in Abschnitt 3.2.3 vorgenommenen Berechnungen analoge Anwendung. Relevant sind somit auch für eine Schätzung der Zielpopulation für Lenalidomid

- die Verweildauern aus dem TLN, hier jedoch lediglich für NSZT-Patienten und SZT-Patienten innerhalb der ersten Therapielinie;
- die Überlebensdaten des ICD C90 des Robert Koch-Instituts, ebenfalls nur für die erste Therapielinie;
- der SZT-Anteil gemäß den Daten des TLN;
- der Anteil SMM-Patienten gemäß der in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen, durchgeführten Literaturrecherche.

Für eine Berechnung der Zielpopulation für Lenalidomid muss einzig die Variable „% *Bortezomib- und Lenalidomidvorbehandlungen*“ neu definiert werden. Diese Variable ist laut Indikationstext charakteristisch für die Berechnung der Zielpopulation von Pomalidomid. Analog lautet die Vorbedingung einer Lenalidomidbehandlung laut Indikationstext „*Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine*

vorausgegangene Therapie erhalten haben“ (siehe (Celgene Europe Limited, 2012)). Somit ist die für Pomalidomid analoge indikationsspezifische Variable „% Bortezomib- und Lenalidomidvorbehandlungen“ zwecks Berechnung der Zielpopulation für Lenalidomid auszutauschen gegen „% Patienten mit mindestens einer Vortherapie“ und beträgt in der ersten Therapielinie 0 % und bei Eintritt in die zweite Therapielinie 100 %. Bei Eintritt in jeweils spätere Therapielinien beträgt sie wiederum 0 %. Aus den angehängten Kalkulationen (Celgene GmbH, 2013) errechnet sich hieraus gemäß dem ursprünglich in Abschnitt 3.2.3 ausgewiesenen Basis-Szenario eine Zielpopulation von **3.517 mit Lenalidomid behandelbaren Patienten innerhalb der GKV** zum 31.12.2013.

Herleitung der Anzahl derzeit mit Lenalidomid behandelter Patienten

Für den 31.12.2013 ergibt sich eine geschätzte Anzahl von 2.040 mit Lenalidomid behandelten Patienten mit Multiplem Myelom und mindestens einer Vortherapie. Die Anzahl von 2.040 Patienten resultiert hierbei aus folgenden Rechenschritten:

- Für das 2. Halbjahr 2013 ergibt sich aus den Daten des BfArM eine geschätzte Anzahl von 13.828 In-Labelverordnungen von Lenalidomid, für das 1. Halbjahr 2014 eine geschätzte Anzahl von 14.763 In-Labelverordnungen (Berechnungen auf Basis von (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), 2013)). Diese Ergebnisse leiten sich aus der bereits in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Trendfortschreibung von T-Registerdaten gemäß der Zeitreihe zwischen dem 2. Halbjahr 2009 und dem 2. Halbjahr 2012 ab.
- Die Summe der geschätzten In-Label-Verordnungen von Lenalidomid erhöht sich zwischen dem 2. Halbjahr 2013 und dem 1. Halbjahr 2014 im Sinne eines gleitenden Halbjahresdurchschnitts kontinuierlich von 13.828 auf 14.763. Da das 2. Halbjahr 2013 die Situation im Herbst 2013, das 1. Halbjahr 2014 hingegen die Situation im Frühjahr 2014 widerspiegelt, lässt sich die Situation drei Monate vor und drei Monate nach dem 31.12.2013 approximativ als arithmetischer Mittelwert des 2. Halbjahres 2013 und des 1. Halbjahres 2014 darstellen. Hieraus ergibt sich eine Anzahl In-Labelverordnungen von Lenalidomid in Höhe von $(13.828+14.763)/2=14.296$.
- Laut Angaben des BfArM wurden auf Basis des 2. Halbjahrs 2012 mittels 12.152 Lenalidomid-Verordnungen 13.012 Packungen Lenalidomid verkauft. Dies entspricht einem Faktor von $13.012/12.152 = 1,07$ (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), 2013). Hieraus ergibt sich aus oben genannter Schätzung näherungsweise eine Anzahl verkaufter Lenalidomid-Packungen von $14.296*(13.012/12.152) = 15.308$ zwischen dem 01.10.2013 und dem 31.03.2014, und somit innerhalb des Zeitraums von sechs Monaten, der den 31.12.2013 am genauesten abbildet.
- Da eine Packung Lenalidomid für 28 Tage bestimmt ist, entspricht der Verbrauch geteilt durch 6,52 Zyklen (=ein Halbjahr) in etwa der jeweils zu einem konkreten Zeitpunkt mit Lenalidomid behandelten Patientenzahl. 15.308 Packungen Lenalidomid geteilt durch

6,52 Zyklen, ergeben eine geschätzte Anzahl von $15.308/6,52 = 2.348$ mit Lenalidomid behandelten Patienten zum Jahresende 2013. Hieraus ergibt sich eine Anzahl von $86,9\% \times 2.348 = \mathbf{2.040}$ mit Lenalidomid behandelten GKV-Patienten

Berechnung des Marktanteils von Lenalidomid

Aus den hier vorgestellten Berechnungen ergibt sich für Lenalidomid Ende 2013 ein Marktanteil von $2.040/3.517 = 58\%$. Nachfolgend wird von einem gerundeten Marktanteil von 60% ausgegangen.

Übertragung des Marktanteils von Lenalidomid auf Pomalidomid

Gemäß der oben genannten Angaben stellt eine Anzahl von $60\% \times 1.897 = 1.138$ Patienten eine geschätzte obere Grenze derjenigen Patienten dar, die mit Pomalidomid behandelt werden (untere Grenze: $60\% \times 630 = 378$ Patienten). Die obere Grenze der Zielpopulation erscheint hierbei eine plausible Schätzung für die maximale Anzahl an mit Pomalidomid behandelten Patienten, die sich wie im Fall von Lenalidomid über einen Zeitraum von mehreren Jahren nach Markteintritt einstellen dürfte.

2. Anpassung der Patientenzahl unter Abzug stationär behandelter Patienten

Eine Verordnung von Pomalidomid kann sowohl im Krankenhaus als auch durch niedergelassene Ärzte stattfinden. Patienten können entweder durch Krankenhausärzte stationär oder ambulant durch Ärzte im Krankenhaus behandelt werden. Es ist zu erwarten, dass der Anteil an Verordnungen von Pomalidomid im stationären Bereich nur sehr gering ausfallen wird. In diesem Zusammenhang erscheint es vertretbar, aktuelle unternehmenseigene Daten des Arzneimittels Lenalidomid heranzuziehen, da es sich sowohl bei Pomalidomid als auch bei Lenalidomid um orale Applikationen innerhalb desselben Indikationsgebiets des Multiplen Myeloms handelt. Eine Erhebung zwischen Juli 2012 und Juni 2013 zeigte hierbei, dass der Anteil stationär verkaufter Arzneimittelpackungen Lenalidomid pro Monat relativ konstant bei 4% lag. Umgekehrt wurden ca. 96% der Packungen Lenalidomid somit ambulant eingesetzt (Celgene Europe Limited, 2013a).

Unter Abzug des hergeleiteten Anteils stationär behandelter Patienten von 4% ergibt sich somit als obere Grenze eine Anzahl von maximal $1.138 \times 96\% = 1.092$ Patienten für den Bereich der ambulanten Versorgung in Deutschland (untere Grenze: $378 \times 96\% = 363$ Patienten).

Patientengruppen, die nicht mit Pomalidomid behandelt werden sollen:

Medizinische Gründe für eine Nicht-Behandlung mit Pomalidomid stellen Kontraindikationen und toxische Effekte, vor allem das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen, dar:

- Kontraindikationen (Pomalidomid Fachinformation (Celgene Europe Limited, 2013d)):

Gebärfähige Frauen sollten nicht mit Pomalidomid behandelt werden, sofern die Einhaltung der Sicherheitsvorschriften nicht möglich ist. Der Anteil an gebärfähigen Frauen ist jedoch gemäß Tabelle 3-7 in Abschnitt 3.2.3 sehr gering, und selbst innerhalb dieser jüngeren Patientengruppe wird durch das Risikominimierungsprogramm (RMP, Abschnitt 3.4) eine Anwendung von Pomalidomid ermöglicht.

Von einem gehäuften Auftreten von Unverträglichkeiten gegenüber dem Wirkstoff Pomalidomid muss zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht ausgegangen werden, so dass durch diese Kontraindikation keine relevante Einschränkung der Anwendungshäufigkeit zu erwarten ist. Klinisch muss vor Therapiebeginn mit Pomalidomid darauf geachtet werden, dass der Patient eine ausreichende Knochenmarkreserve hat. Hierzu muss die Neutrophilenzahl bei $\geq 1 \times 10^9/l$ und die Thrombozytenzahl bei $\geq 50 \times 10^9/l$ liegen (Pomalidomid Fachinformation (Celgene Europe Limited, 2013d)). Der Anteil an Patienten ohne ausreichende Knochenmarkreserve konnte als abzugsfähiger Anteil nicht ermittelt werden, da in der Fachliteratur diesbezüglich keine Angaben vorliegen. Auch eine Überprüfung der Datenlage im Tumorregister Lymphatische Neoplasien (TLN) von iOMEDICO (Abschnitt 3.2.3) ergab, dass dort keine Daten zu Neutrophilenzahlen und Thrombozytenzahlen erhoben wurden.

- Therapieabbrüche:

Therapieabbrüche auf Grund von Toxizitäten sind in der Zulassungsstudie MM-003 bei 6,6 % der mit Pom+LD-Dex behandelten Patienten aufgetreten (gegenüber 5,9 % bei Patienten, die mit HD-Dex behandelt wurden). Diese Therapieabbruchrate hat jedoch auf die Anzahl Patienten in der Zielpopulation für Pomalidomid keinen Einfluss. Zudem ist die Therapieabbruchrate im Hinblick auf durchschnittliche Behandlungsdauern aus der Zulassungsstudie MM-003 in den nachfolgenden Kostenberechnungen bereits implizit mit berücksichtigt.

Neben medizinischen Gründen können auch Patientenpräferenzen dazu führen, dass eine Behandlung mit Pomalidomid nicht durchgeführt wird.

- Patientenpräferenzen:

Da das Multiple Myelom eine unheilbare Krankheit ist, steht für die Behandelten neben der Überlebensdauer vor allem die Lebensqualität im Vordergrund. In Abschnitt 3.2.2 wurde bereits dargelegt, wie der patientenrelevante Therapiebedarf eines verlängerten Gesamtüberlebens durch Pomalidomid gedeckt werden kann. Da sich bei einer Behandlung mit Pomalidomid zudem eine Stabilisierung und ansatzweise sogar ein Trend hin zu einer verbesserten Lebensqualitätssituation abzeichnet, wäre eine Abweichung von

diesen Patientenpräferenzen lediglich bei Patienten zu erwarten, die sich generell gegen eine Myelombehandlung entscheiden. Daten hierzu liegen in der Literatur jedoch nicht vor.

Oben genannte Angaben zu Kontraindikationen, Therapieabbrüchen und Patientenpräferenzen ergeben somit, dass keine weitere Quantifizierung zur Reduzierung der mit Pomalidomid behandelten Patienten möglich war und größtenteils auch nicht zu erwarten ist.

Die in diesem Abschnitt durchgeführten Rechenschritte haben die Versorgungsanteile wiedergeben, wie sie sich aus der in Abschnitt 3.2.3 errechneten oberen Grenze von 1.897 Patienten innerhalb der GKV ergeben. Um eine Spanne dieser Versorgungsanteile und auch der nachfolgenden Kosten für die GKV in diesem Abschnitt darstellen zu können, sind in Abbildung 3-6 die einzelnen Rechenschritte gemäß der in Abschnitt 3.2.3 ermittelten Spanne für die Zielpopulation noch einmal zusammengefasst dargestellt. Wie eingangs bereits erwähnt, sollte die hieraus abgeleitete, obere Grenze einer geschätzten Anzahl von 1.092 Patienten, entsprechend eines Anteils der Zielpopulation von 60 %, als eine Schätzung der maximalen Anzahl an mit Pomalidomid behandelten Patienten betrachtet werden, die sich wie im Fall von Lenalidomid über einen Zeitraum von mehreren Jahren nach Markteintritt einstellen dürfte. Diese Hypothese leitet sich aus der Tatsache ab, dass der aktuelle Versorgungsanteil von Lenalidomid sechseinhalb Jahre nach Markteinführung mit 60% errechnet und auf eine analoge Situation mit Pomalidomid übertragen wurde.

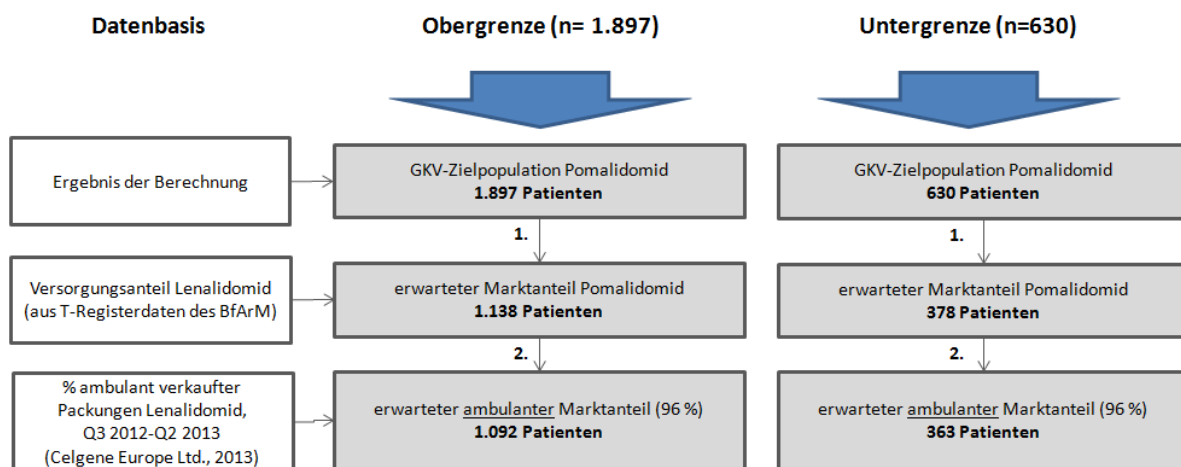


Abbildung 3-6: Rechenschritte zur Darstellung der Versorgungsanteile – Obergrenze (n=1.897) und Untergrenze (n=630)

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Neben den beschriebenen Einflussfaktoren mit Auswirkung auf die Anzahl zu behandelnder GKV-Patienten (erwarteter Marktanteil und ambulanter Bereich), wirken sich auch die in der Versorgungsrealität zu erwartende Behandlungsdauer und mögliche Dosisanpassungen von Pomalidomid 4 mg auf 3, 2 bzw. 1 mg reduzierend auf die Therapiekosten von Pom+LD-Dex aus. Einzelne Rechenschritte sind in Abbildung 3-7 dargestellt, wobei die Anpassungen der Anzahl an Patienten gemäß vorangegangener Darstellung auch in dieser Abbildung und der nachfolgenden Beschreibung bereits mit berücksichtigt sind. Alle nachfolgenden Angaben zu den Kosten einer Behandlung mit Pom+LD-Dex sind kaufmännisch gerundet und ohne Nachkommastellen ausgewiesen.

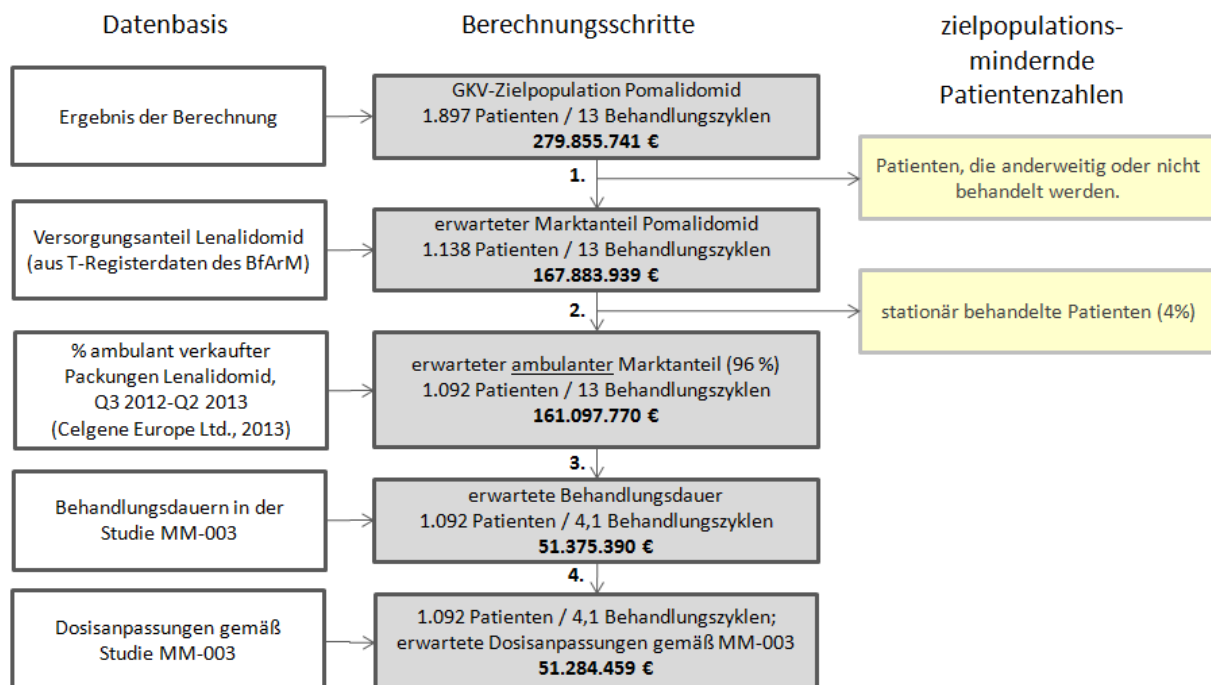


Abbildung 3-7: Herleitung der in der Versorgungsrealität erwarteten Kosten für die GKV

1. Berücksichtigung einer Obergrenze für den % Marktanteil von Pomalidomid

Zu Beginn dieses Abschnitts wurde angenommen, dass über mehrere Jahre am Markt ein maximaler Marktanteil von 60 % mit Pomalidomid behandelter Patienten aus der Zielpopulation für Pomalidomid erreichbar sein dürfte. Dieser maximale Marktanteil für Pomalidomid wurde auf Basis eines errechneten 60 %igen Marktanteils von Lenalidomid sechseinhalb Jahre nach Markteinführung hergeleitet und auf die Situation von Pomalidomid übertragen. Hieraus ergibt sich eine geschätzte, maximal erreichbare Anzahl mit Pomalidomid behandelter Patienten in Höhe von 1.138. Aufgrund der Verringerung der Patientenzahl von 1.897 auf 1.138 Patienten reduzieren sich auch die Gesamtkosten einer Behandlung mit

Pom+LD-Dex entsprechend. Unter Berücksichtigung der in Abschnitt 3.3.5 ermittelten Jahrestherapiekosten verringern sich diese bei einer oberen Grenze von **279.855.740,71 €** (Abschnitt 3.3.5) auf **167.883.939,34 €** (Schritt 1 in Abbildung 3-7). Bei der unteren Grenze von 378 Patienten reduzieren sich die Kosten von **92.941.020,90 €** auf **55.764.612,54 €**

2. Anpassung der Patientenzahl unter Abzug stationär behandelte Patienten

Entsprechend des Anteils stationärer Patienten von 4 % reduziert sich die obere Grenze der Gesamtkosten einer Behandlung mit Pom+LD-Dex weiter auf 96 % x 167.883.939,34 € = **161.097.769,56 €** (untere Grenze von 55.764.612,54 € auf **53.551.731,09 €**).

3. Berücksichtigung der Behandlungsdauer von Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason

In Abschnitt 3.3.5 wurden Behandlungskosten pro Patient aus Gründen der Standardisierung über eine Behandlungsdauer von zwölf Monaten (= 13 Behandlungszyklen à 28 Tage) ausgewiesen. Die Behandlungsdauer wird in der Versorgungsrealität jedoch wesentlich geringer erwartet. Hierzu liegen zwar noch keine Versorgungsdaten vor, die Behandlungsdauer der Zulassungsstudie MM-003 kann jedoch als Näherung verwendet werden.

Auf Basis der Verteilung der Zielpopulation für Pomalidomid auf Patientengruppen mit zwei, drei, vier bzw. fünf antineoplastischen Vortherapien gemäß den Berechnungen in Abschnitt 3.2.3 lässt sich eine mittlere Behandlungsdauer gemäß MM-003-Studiendaten (Celgene Europe Limited, 2013c) als gewichteter Durchschnitt berechnen. Zwecks Ermittlung einer prozentualen Verteilung der Zielpopulation auf Patientengruppen mit einer unterschiedlichen Anzahl Vortherapien wird somit erneut auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellte Berechnung der GKV-Zielpopulation für Pomalidomid Bezug genommen. Hierbei lassen sich individuelle Patientenzahlen einzelner Kohorten je nach Zeitpunkt der Erstdiagnose und unter Berücksichtigung der darauf folgenden mittleren Verweildauern einzelner vorangegangener Therapielinien einer entsprechenden, jeweils für die Zielpopulation von Pomalidomid relevanten, Therapielinie zuordnen. Durch Aggregation von Patientenzahlen innerhalb einzelner Therapielinien lässt sich so letztendlich die Verteilung der Zielpopulation für Pomalidomid auf einzelne Therapielinien ermitteln. Gemäß statistischen Angaben aus der Studie MM-003 und der Verteilung der errechneten Zielpopulation von Pomalidomid über einzelne Therapielinien ergibt sich hieraus eine gewichtete durchschnittliche Behandlungsdauer in Höhe von 3,8 Monaten bzw. 4,1 Behandlungszyklen à 28 Tage.

Auf Basis einer fiktiven Behandlungsdauer von einem Jahr wurden die Behandlungskosten von Pom+LD-Dex pro Patient und pro Jahr bereits berechnet (siehe vorangegangenen Abschnitt 3.3.5). Insbesondere Jahrestherapiekosten von Dexamethason und die Kosten für notwendige GKV-Zusatzleistungen wurden detailliert hergeleitet. Eine Anpassung dieser Kosten wird nachfolgend in analoger Weise auf Basis einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 4,1 Behandlungszyklen vorgenommen.

Therapiekosten je Patient - Pomalidomid

Die Kosten für eine Arzneimittelpackung Pomalidomid (21 Tbl. à 4 mg) nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro sind in Abschnitt 3.3.3, Tabelle 3-22 mit 11.300,43 € wiedergegeben. Da es sich bei den aus MM-003 berechneten Verweildauern um einen gewichteten Mittelwert handelt, muss die angebrochene Arzneimittelpackung Pomalidomid nicht als Verwurf, sondern anteilig hinzugerechnet werden. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass für $28 \times 0,1 = 2,8$ Tage und aufgerundet somit über einen Zeitraum von 3 Tagen, eine Behandlung mit Pomalidomid stattfindet. Da die Kosten einer Arzneimittelpackung Pomalidomid für eine 21-tägige Behandlungsdauer anfallen, entspricht dies für den fünften Zyklus Behandlungskosten in Höhe von $3/21 \times 11.300,43 \text{ €}$. Die Kosten für Pomalidomid belaufen sich durchschnittlich je Patient somit auf $(4 + 3/21) \times 11.300,43 \text{ €} = 46.816,07 \text{ €}$

Therapiekosten der erwarteten ambulant zu behandelnden GKV-Zielpopulation - Pomalidomid

Für eine ambulante Behandlung von 1.092 Patienten (obere Grenze innerhalb der GKV-Zielpopulation) belaufen sich die Arzneimittelkosten für Pomalidomid auf $1.092 \times 46.816,07 \text{ €} = 51.123.148,44 \text{ €}$ (untere Grenze: $363 \times 46.816,07 \text{ €} = 16.994.233,41 \text{ €}$).

Therapiekosten je Patient - Dexamethason

Gemäß den Angaben in Abschnitt 3.3.1 sind die Vorgaben für die Dosierung von Dexamethason als Kombinationstherapie mit Pomalidomid abhängig vom Alter des Patienten, laut Vorgaben aus der Pomalidomid Fachinformation (Celgene Europe Limited, 2013d).

Therapiekosten je Patient ≤ 75 Jahre

Patienten ≤ 75 Jahre werden an den Tagen 1, 8, 15 und 22 jeweils mit 40 mg Dexamethason behandelt, was über einen Zeitraum von 4,1 Behandlungszyklen à 28 Tagen einer Gesamtdosis von 4 Behandlungstagen \times 40 mg \times 4 Zyklen + 1 Behandlungstag \times 40 mg = **680 mg** entspricht.

Pro Behandlungstag ist für Patienten ≤ 75 Jahre eine Einnahme von 40 mg Dexamethason mit einer Einnahme von 5 Tabletten à 8 mg gleichzusetzen. Über 4 Behandlungszyklen und bei einer Einnahme an den vier Behandlungstagen 1, 8, 15 und 22 gemäß Pomalidomid Fachinformation (Celgene Europe Limited, 2013d), ergibt sich hieraus eine Stückzahl von 5 Tabletten \times 4 Behandlungstage \times 4 Zyklen = 80 Tabletten Dexamethason à 8 mg über die ersten vier Behandlungszyklen. Da an Tag 1 des fünften Behandlungszyklus ebenfalls 40 mg Dexamethason eingenommen werden müssen, ist dies gleichbedeutend mit 5 weiteren Tabletten Dexamethason à 8 mg. Insgesamt nimmt ein Patient ≤ 75 Jahre somit $80 + 5 =$ **85 Tabletten Dexamethason à 8 mg** als Begleitmedikation im Rahmen einer durchschnittlichen Pomalidomidbehandlung ein. Die kostengünstigste Behandlungsmöglichkeit mit Dexamethason-Tabletten ist in diesem Fall die anteilige Verwendung einer N3-Packung Dexa-CT (100 Tbl. à 8 mg). Die Kosten für die GKV

betragen hierbei $(85/100) \cdot 121,20 \text{ €} = \mathbf{103,02 \text{ €}}$ Analog zu den Therapiekosten für Pomalidomid werden auch die Kosten für Dexamethason anteilig berechnet.

Therapiekosten je Patient >75 Jahre

Patienten >75 Jahre werden an den Tagen 1, 8, 15 und 22 jeweils mit 20 mg Dexamethason behandelt, was über einen Zeitraum von 4,1 Behandlungszyklen à 28 Tagen einer Gesamtdosis von 4 Behandlungstagen x 20 mg x 4 Zyklen + 1 Behandlungstag x 20 mg = **340 mg** entspricht.

Pro Behandlungstag ist für Patienten >75 Jahre eine Einnahme von 20 mg Dexamethason mit einer Einnahme von 2 Tabletten à 8 mg und einer Tablette à 4 mg gleichzusetzen ($2 \times 8 \text{ mg} + 1 \times 4 \text{ mg} = 20 \text{ mg}$). Über vier Behandlungszyklen und bei einer jeweiligen Einnahme an den vier Behandlungstagen 1, 8, 15 und 22 gemäß Pomalidomid Fachinformation (Celgene Europe Limited, 2013d) entspricht dies einer Stückzahl von 2 Tabletten x 4 Behandlungstage x 4 Zyklen = 32 Tabletten Dexamethason à 8 mg und 1 Tablette x 4 Behandlungstage x 4 Zyklen = 16 Tabletten Dexamethason à 4 mg. Da an Tag 1 des fünften Behandlungszyklus ebenfalls 20 mg Dexamethason eingenommen werden müssen, ist dies gleichbedeutend mit zwei weiteren Tabletten Dexamethason à 8 mg und einer weiteren Tablette Dexamethason à 4 mg. In der Summe ergibt sich hieraus ein medikamentöser Bedarf von $32 + 2 = 34$ Tabletten Dexamethason à 8 mg und $16 + 1 = 17$ Tabletten Dexamethason à 4 mg. 17 Tabletten Dexamethason à 4 mg sind mit 9 Tabletten à 8 mg gleichzusetzen, da sich Dexamethason-Tabletten gemäß Dexamethason Fachinformation (CT Arzneimittel, 2012), teilen lassen. Somit kann der medikamentöse Bedarf mit $34 + 9 = \mathbf{43 \text{ Dexamethason-Tabletten à 8 mg}}$ gedeckt werden, was Kosten in Höhe von $(43/50) \cdot 64,91 \text{ €} = \mathbf{55,82 \text{ €}}$ entspricht.

Therapiekosten für Dexamethason je Patient

Gemäß den Angaben in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7 entspricht der Anteil an Patienten mit Multiplem Myelom >75 Jahre 22 % und der Anteil an Patienten ≤75 Jahre mit Multiplem Myelom 78 %. Gemäß den hier errechneten Kosten entspricht dies durchschnittlichen Jahrestherapiekosten mit Dexamethason in Höhe von $22 \% \times 55,82 \text{ €} + 78 \% \times 103,02 \text{ €} = \mathbf{92,64 \text{ €}}$

Therapiekosten der erwarteten ambulant zu behandelnden GKV-Zielpopulation – Dexamethason

Die Summe der Dexamethason-Behandlungskosten für die gemäß den Berechnungen in diesem Abschnitt zu versorgenden GKV-Patienten beträgt als obere Grenze somit $1.092 \times 92,64 \text{ €} = \mathbf{101.162,88 \text{ €}}$ (untere Grenze: $363 \times 92,64 \text{ €} = \mathbf{33.628,32 \text{ €}}$) unter Berücksichtigung einer durchschnittlichen Behandlungsdauer gemäß Studie MM-003.

Therapiekosten je Patient – GKV-Zusatzleistungen

Erstellung und Kontrolle des kompletten Blutbilds gemäß Pomalidomid Fachinformation (Celgene Europe Limited, 2013d)

Während einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 4,1 Behandlungszyklen à 28 Tage fallen gemäß Pomalidomid Fachinformation (Celgene Europe Limited, 2013d) insgesamt 10 hämatologische Untersuchungen an, nämlich die anfängliche Untersuchung, die darauf folgenden acht wöchentlichen Untersuchungen und eine weitere monatliche Untersuchung (vgl. hierzu auch die Angaben in Abschnitt 3.3.4 bezüglich GKV-Zusatzleistungen über zwölf Monate).

Aufgrund der Verringerung der durchschnittlichen Behandlungsdauer von 13 auf 4,1 Behandlungszyklen reduziert sich die Anzahl der abrechenbaren Grundpauschalen ebenso wie die Anzahl abrechenbarer Zusatzpauschalen hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung. Innerhalb von 4,1 Behandlungszyklen, welches einem Zeitraum von 16 Wochen entspricht, sind die Grundpauschale und die Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung jeweils in zwei Quartalen abrechnungsfähig. Es ergeben sich somit folgende Kosten für die GKV:

- 2 x 31,72 € = 63,44 € für die abgerechnete Grundpauschale
- 2 x 19,10 € = 38,20 € für die abgerechnete Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung
- 10 x 1,10 € = 11,00 € für die Laboruntersuchung „Mechanisierter, vollständiger Blutstatus“

Augenärztliche Kontrollen gemäß Dexamethason Fachinformation (CT Arzneimittel, 2012)

Eine augenärztliche Untersuchung ist laut Dexamethason Fachinformation (CT Arzneimittel, 2012) innerhalb von 4,1 durchschnittlichen Behandlungszyklen à 28 Tagen insgesamt nur einmal, nämlich drei Monate nach Therapiebeginn, erforderlich. Gemäß den Angaben in Abschnitt 3.3.4 zu den Kosten einer Einzelleistung entspricht dies Gesamtkosten in Höhe von

- 1 x 14,57 € = 14,57 € für die abgerechnete augenärztliche Grundpauschale und
- 1 x 11,14 € = 11,14 € für die abgerechnete augenärztliche Zusatzpauschale.

Insgesamt ergeben sich für GKV-Zusatzleistungen, die im Rahmen einer durchschnittlichen Behandlung mit Pom+LD-Dex über 4,1 Behandlungszyklen à 28 Tage erbracht werden müssen, somit Kosten in Höhe von 63,44 € + 38,20 € + 11,00 € + 14,57 € + 11,14 € = **138,35 €** Gegenüber Abschnitt 3.3.4 reduzieren sich die Kosten für GKV-Zusatzleistungen somit um mehr als die Hälfte, von 327,02 € je Patient über zwölf Monate auf durchschnittlich 138,35 € je Patient über 4,1 Behandlungszyklen à 28 Tage.

Therapiekosten der erwarteten ambulant zu behandelnden GKV-Zielpopulation – GKV-Zusatzleistungen

Die Summe der Zusatzkosten für die hier berechneten, zu versorgenden GKV-Patienten beträgt somit für die obere Grenze der Zielpopulation $1.092 \times 138,35 \text{ €} = \mathbf{151.078,20 \text{ €}}$ unter Berücksichtigung einer durchschnittlichen Behandlungsdauer gemäß Studie MM-003 (untere Grenze: $363 \times 138,35 \text{ €} = \mathbf{50.221,05 \text{ €}}$).

Therapiekosten je Patient – Summe Gesamtkosten

Als Summe aller Kosten ergeben sich unter Berücksichtigung einer durchschnittlichen Behandlungsdauer gemäß Studie MM-003 Gesamtkosten in Höhe von **47.047,06 €** je Patient. Diese setzen sich aus den durchschnittlichen Kosten für Pomalidomid (46.816,07 €), den durchschnittlichen Kosten für Dexamethason (92,64 €) und den durchschnittlichen Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen (138,35 €) zusammen.

Therapiekosten der erwarteten ambulant zu behandelnden GKV-Zielpopulation – Summe Gesamtkosten

Die Gesamtkosten für die GKV entsprechen für die obere Grenze der Zielpopulation von Pomalidomid $1.092 \times 47.047,06 \text{ €} = \mathbf{51.375.389,52 \text{ €}}$ (untere Grenze: $363 \times 47.047,06 \text{ €} = \mathbf{17.078.082,78 \text{ €}}$).

Da mit den oben dargestellten zweiten und dritten Berechnungsschritten eine deutliche Reduzierung der geschätzten GKV-Kosten einhergeht, wird diese Differenz in der nachfolgenden Tabelle 3-27, jeweils auf Basis einer Unterscheidung zwischen den Medikationskosten von Pomalidomid, Dexamethason sowie den GKV-Kosten dargestellt.

Tabelle 3-27: Gesamtbehandlungskosten von 1.092 Patienten – standardisierte Jahrestherapiekosten vs. Behandlungskosten gemäß Studie MM-003

| | Gesamtbehandlungskosten über ein Jahr, in € | Gesamtbehandlungskosten über 4,1 Zyklen gemäß Studie MM-003, in € |
|--|--|--|
| Arzneimittelkosten für Pomalidomid | 160.420.904,28 (53.326.729,17)* | 51.123.148,44 (16.994.233,41)* |
| Arzneimittelkosten für Dexamethason | 319.759,44 (106.293,66)* | 101.162,88 (33.628,32)* |
| GKV-Zusatzleistungen gemäß Fachinformation Pomalidomid und Dexamethason | 357.105,84 (118.708,26)* | 151.078,20 (50.221,05)* |
| Jahrestherapiekosten | 161.097.769,56 (53.551.731,09)* | 51.375.389,52 (17.078.082,78)* |

* GKV-Kosten in Klammern entsprechen einer errechneten unteren Grenze von 363 behandelten Patienten
 Quellen: Therapiekosten Pomalidomid (Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA), 2013) mit Anwendung gemäß (Celgene Europe Limited, 2013d); Therapiekosten Dexamethason (CT Arzneimittel, 2012) mit Anwendung gemäß (Celgene Europe Limited, 2013d); Kosten für GKV-Zusatzleistungen nach (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2013b), (Kassenärztliche Vereinigung Berlin, 2013) und gemäß (Celgene Europe Limited, 2013d) sowie (CT Arzneimittel, 2012)

4. Berücksichtigung von Dosisanpassungen von einer Initialdosis Pomalidomid 4 mg auf Pomalidomid 3, 2 bzw. 1 mg

Individuelle Apothekenabgabepreise unterscheiden sich zwischen den jeweiligen Handelsformen von Pomalidomid. Alle Kostenkalkulationen, die bislang durchgeführt wurden, berücksichtigen den Herstellerabgabepreis für die Arzneimittelpackung Pomalidomid 4 mg, entsprechend der Initialdosis, nicht jedoch die Verteilung auf die Dosierungen 4, 3, 2, und 1 mg. Dosisanpassungen von anfänglich 4 mg auf Pomalidomid 3, 2 und 1 mg sind angesichts auftretender Neutropenien und Thrombozytopenien laut Pomalidomid Fachinformation (Celgene Europe Limited, 2013d) vorgeschrieben und in Abschnitt 3.4 dieses Dossiers näher thematisiert. Die letztendliche Verteilung aller Behandlungstage von Patienten, die mit Pomalidomid behandelt werden auf die jeweiligen Dosierungen 4, 3, 2 und 1 mg ist derzeit schwer abzuschätzen. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die Verteilung auf einzelne Dosierungen den Ergebnissen der Studie MM-003 sehr ähnlich sein wird. Aus internen Celgene-Daten (Celgene Europe Limited, 2013b) lagen zu Studie MM-003 folgende statistische Auswertungen vor:

- Anzahl an Patienten, die eine jeweilige Dosis Pomalidomid 4, 3, 2 bzw. 1 mg, respektive eine ungeplante Therapieunterbrechung erfahren haben
- % der Tage, an denen eine jeweilige Dosis von Pomalidomid 4, 3, 2 bzw. 1 mg für die ausgewiesene Anzahl an Patienten im Durchschnitt gegeben wurde bzw. eine ungeplante Therapieunterbrechung eintrat.

Diese internen Auswertungen wurden jeweils getrennt für die Patientengruppen mit zwei, drei, vier und fünf Vortherapien durchgeführt, da die prozentuale Zusammensetzung dieser Patientengruppen aus den in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Berechnungen zur Zielpopulation für Pomalidomid, entsprechend zu berücksichtigen ist.

Mit ungeplanten Therapieunterbrechungen sind individuelle Tage gemeint, an denen Patienten zusätzlich zu den Tagen 22 bis 28 je Behandlungszyklus (Celgene Europe Limited, 2013d) ebenfalls kein Pomalidomid erhalten haben. Ungeplante Therapieunterbrechungen führen zu keiner Kostenreduktion, da die Anzahl der damit einhergehenden übrig gebliebenen Tabletten Pomalidomid mit einem entsprechenden Verwurf assoziiert ist. Für alle anderen Angaben, d. h. zu den Dosierungen 4, 3, 2 und 1 mg, lassen sich Kostenberechnungen anstellen, indem die hieraus verbleibende Anzahl an Behandlungstagen erneut auf eine entsprechende Größe von 100 % normiert wird. Im Ergebnis ergibt sich die folgende Verteilung aller verbleibenden Behandlungstage auf die Arzneimittelpackungen 4, 3, 2 und 1 mg:

- Pomalidomid 4 mg: 89,2 %
- Pomalidomid 3 mg: 9,8 %
- Pomalidomid 2 mg: 1,0 %
- Pomalidomid 1 mg: 0,0 %

Berücksichtigt man individuelle Dosisanpassungen gemäß Studie MM-003, so ergibt sich hieraus für die obere Grenze der GKV-Kosten eine geringfügige, weitere Reduzierung der Medikationskosten von Pomalidomid von 51.123.148,44 € auf **51.032.217,60 €** (untere Grenze: Reduktion von 16.994.233,41 € auf **16.964.006,40 €**). Hierdurch verringert sich die obere Grenze der Gesamtkosten für die GKV von 51.375.389,52 € auf **51.284.458,68 €** (untere Grenze von 17.078.082,78 € auf **17.047.855,77 €**). Die in diesem Abschnitt dargestellte Kostenreduktion fällt aus zweierlei Gründen gering aus. Erstens bestehen zwischen den einzelnen Packungspreisen ohnehin bereits sehr geringfügige Unterschiede, wie eingangs bereits dargestellt. Zweitens gehen diese geringen preislichen Unterschiede, wie anhand der oberen Angaben ersichtlich, auch nur zu einem sehr kleinen Anteil in die Berechnungen mit ein.

In der nachfolgenden Abbildung 3-8 sind die Rechenschritte zur Berechnung der in der Versorgungsrealität erwarteten Kosten für die GKV gemäß der in Abschnitt 3.2.3 errechneten oberen und unteren Grenze der Zielpopulation von Pomalidomid dargestellt. Wie eingangs bereits in Bezug auf die errechnete Anzahl an Patienten erwähnt, so sei auch an dieser Stelle noch einmal darauf hingewiesen, dass die Gesamtkosten einer Pom+LD-Dex-Behandlung für die GKV im ersten Jahr nach Markteinführung sehr viel geringer ausfallen dürften als hier angegeben.

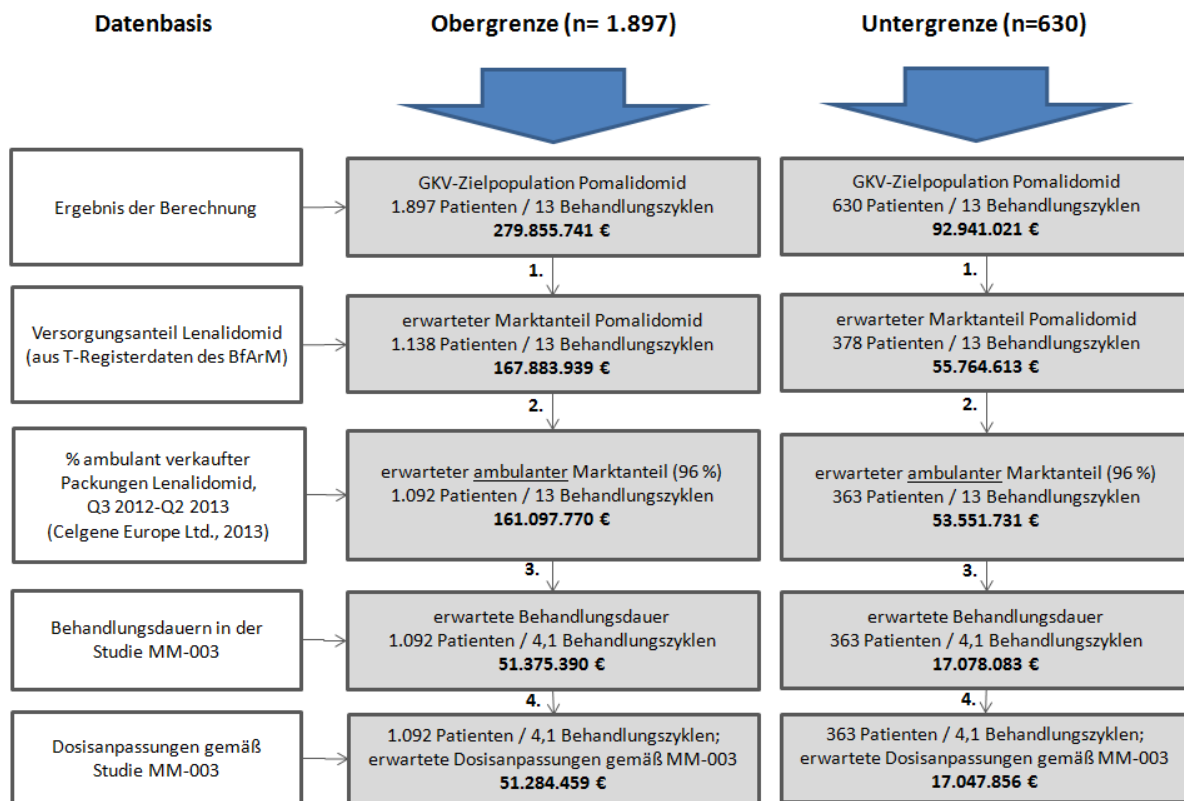


Abbildung 3-8: Rechenschritte zur Darstellung der in der Versorgungsrealität erwarteten Kosten für die GKV –Obergrenze (n=1.897) und Untergrenze (n=630)

Tabelle 3-28 stellt alle wesentlichen Ergebnisse zur Anzahl mit Pomalidomid behandelter Patienten und den hieraus resultierenden GKV-Kosten noch einmal sowohl für die errechnete Obergrenze, als auch für die errechnete Untergrenze zusammen.

Tabelle 3-28: Anzahl Patienten und GKV-Kosten einzelner Berechnungsschritte

| Berechnungsschritt | Obergrenze Zielpopulation | Marktanteil 60 % | Ambulanter Bereich 96 % | Erwartete Behandlungsdauer MM-003 | Erwartete Dosisanpassungen MM-003 |
|---------------------------|-----------------------------------|-------------------------|--------------------------------|--|--|
| Anzahl Patienten | 1.897 | 1.138 | 1.092 | 1.092 | 1.092 |
| Gesamtkosten in € | 279.855.741 | 167.883.939 | 161.097.770 | 51.375.390 | 51.284.459 |
| Kosten je Patient, in € | 147.525 | 147.525 | 147.525 | 47.047 | 46.964 |
| Berechnungsschritt | Untergrenze Zielpopulation | Marktanteil 60 % | Ambulanter Bereich 96 % | Erwartete Behandlungsdauer MM-003 | Erwartete Dosisanpassungen MM-003 |
| Anzahl Patienten | 630 | 378 | 363 | 363 | 363 |
| Gesamtkosten in € | 92.941.021 | 55.764.613 | 53.551.731 | 17.078.083 | 17.047.856 |
| Kosten je Patient, in € | 147.525 | 147.525 | 147.525 | 47.047 | 46.964 |

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Angaben zur Dosierung von Pomalidomid und Dexamethason (Abschnitt 3.3.1) wurden, ebenso wie Angaben zum Verbrauch von Pom+LD-Dex (Abschnitt 3.3.2), der Pomalidomid Fachinformation entnommen. Packungspreise für Dexamethason (Abschnitt 3.3.3) wurden mit Stand 01.08.2013 gemäß Angaben aus der Lauer-Taxe berechnet. Preise für Pomalidomid (Imnovid®) entsprechen den am 13.08.2013 bei der IFA eingereichten und ab dem 01.09.2013 gültigen Packungspreisen. Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und deren Häufigkeit (Abschnitt 3.3.4) stammen im Fall von hämatologischen Untersuchungen aus der Pomalidomid Fachinformation und im Kontext augenärztlicher Untersuchungen aus der Dexamethason Fachinformation. Individuelle Punktwerte einzelner GKV-Leistungen wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen (Stand: August 2013). Die EBM-Punktzahl wurde Angaben der Kassenärztlichen Vereinigung Berlin entnommen. Zur Berechnung von Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3.5 wurden Kosten für GKV-Zusatzleistungen und deren Anwendungshäufigkeiten gemäß den Fachinformationen von Pomalidomid und Dexamethason (siehe Abschnitt 3.3.4) ebenso berücksichtigt wie die Kosten von Pomalidomid und Dexamethason aus Abschnitt 3.3.3 sowie deren Anwendungshäufigkeiten gemäß Abschnitt 3.3.1. Bei der Berechnung der Versorgungsanteile in Abschnitt 3.3.6 wurde der Anteil ambulant verkaufter Packungen

Lenalidomid zwecks Approximierung der Situation für Pomalidomid auf Basis unternehmenseigener Daten ermittelt. Zudem wurden durchschnittliche Behandlungsdauern von Pom+LD-Dex gemäß unternehmenseigenen Daten aus Zulassungsstudie MM-003 berücksichtigt, sowie Gewichtungen nach unterschiedlicher Anzahl Vortherapien gemäß den Berechnungen aus Abschnitt 3.2.3 herangezogen. Therapiekosten für Pomalidomid, Therapiekosten für Dexamethason sowie zusätzliche GKV-Leistungen wurden aufgrund der veränderten Anwendungshäufigkeiten in Abschnitt 3.3.6 hierbei jeweils neu berechnet. Ebenfalls auf Basis unternehmenseigener Daten, in diesem Fall wiederum zu Zulassungsstudie MM-003, wurden einzelne Dosisanpassungen und eine hiermit verbundene Kostenreduktion gegenüber Kosten für Pomalidomid 4 mg ermittelt.

Zwecks Berechnung einer Obergrenze von Pomalidomid-Patienten wurde der derzeitige Marktanteil von Lenalidomid hergeleitet. Hierzu wurden die in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Berechnungen mittels derselben Variablen herangezogen. Lediglich die Variable *% Lenalidomid- und Bortezomibvorbehandlungen* wurde gemäß dem Zulassungstext für Lenalidomid als *mindestens eine MM-Vortherapie* umdefiniert. Auf Basis dieser Anpassung ließ sich auch die Zielpopulation für Lenalidomid berechnen. Die Anzahl tatsächlich mit Lenalidomid behandelter Patienten konnte für Ende 2013 mittels vorliegender Daten des BfArM approximativ geschätzt werden. Hierzu wurde eine Zeitreihe von Verordnungszahlen des Arzneimittels Lenalidomid zwischen dem 2. Halbjahr 2009 und dem 2. Halbjahr 2012 herangezogen und die Anzahl verkaufter Packungen Lenalidomid gemäß einem relativen Faktor (Verordnungen: verkaufte Packungen) approximativ geschätzt. Eine Teilung der hieraus resultierenden, geschätzten Anzahl mit Lenalidomid behandelter Patienten durch die ermittelte Zielpopulation für Lenalidomid ergab einen Marktanteil für Lenalidomid von ca. 60 %. Dieser Wert wurde als Obergrenze für den Marktanteil von Pomalidomid innerhalb der Zielpopulation für Pomalidomid festgelegt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE (BFARM) 2013. Bericht T-Register: 2. Halbjahr 2012 (1.7.2012-31.12.2012).
2. CELGENE EUROPE LIMITED 2012. Fachinformation Revlimid® Hartkapseln.
3. CELGENE EUROPE LIMITED 2013a. Anteil ambulant eingesetzter Lenalidomid-Packungen, Q3 2012 - Q2 2013.
4. CELGENE EUROPE LIMITED 2013b. Dosisverteilungen nach Anzahl Vortherapien von Pom+LD-Dex (Safety Population, MM-003).
5. CELGENE EUROPE LIMITED 2013c. Mittlere Behandlungsdauern von Pom+LD-Dex nach Anzahl Vortherapien (Safety Population).

6. CELGENE EUROPE LIMITED 2013d. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Imnovid® 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg Hartkapseln (Fachinformation).
7. CELGENE GMBH 2013. Berechnungen Zielpopulation Lenalidomid. Celgene GmbH.
8. CT ARZNEIMITTEL 2012. Fachinformation Dexamethason-CT 4/8 mg Tabletten.
9. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) 2013. EMA/COMP Position on review of criteria for orphan designation of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation application. Pomalidomide Celgene. Orphan indication: Treatment of multiple myeloma. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP).
10. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2012. *Newsletter Nr. 3 / März 2012* [Online]. Available: <https://www.g-ba.de/institution/presse/newsletter/123/> [Accessed 05.08. 2013].
11. INFORMATIONSSTELLE FÜR ARZNEISPEZIALITÄTEN (IFA) 2013 Formular. Anlage B1 - Neuaufnahmen Arzneimittel. Imnovid 4, 3, 2 und 1mg Hartkapseln. Antrag der Celgene GmbH zum 01.09.2013.
12. KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG (KBV). 2013a. *Arztnummer. Neue Definition* [Online]. Available: <http://www.kbv.de/themen/12305.html> [Accessed 01.08. 2013].
13. KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG (KBV). 2013b. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen* [Online]. Available: <http://www.kbv.de/ebm2013/EBMGesamt.htm> [Accessed 01.08. 2013].
14. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG BERLIN. 2013. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab EBM* [Online]. Available: http://www.kvberlin.de/20praxis/30abrechnung_honorar/10ebm/ [Accessed 27.08. 2013].
15. KOMMISSION DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN 2009. Entscheidung der Kommission vom 8.10.2009 über die Ausweisung des Arzneimittels "Pomalidomid" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates. Brüssel.
16. LAUER-FISCHER GMBH. 2013. *Lauer Taxe online. Angaben zum Dexamethason* [Online]. Fürth: WEBAPO. Available: <http://taxe.lauer-fischer.de/Taxe/taxe.aspx> [Accessed 23.08. 2013].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung sind der Produktinformation von Imnovid® (Stand 28.07.2013) entnommen (Celgene Europe Limited, 2013c):

Anforderungen an die Diagnostik

Aus der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung muss unter der Aufsicht von Ärzten erfolgen, die in der Behandlung des Multiplen Myeloms erfahren sind.

Anforderungen an die Infrastruktur

- Einhaltung der Vorgaben des Risikominimierungsplans
- Es ist mit einem teratogenen Effekt von Pomalidomid beim Menschen zu rechnen.
- Aufklärung der Patienten über das teratogene Risiko und die erforderlichen Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen durch den verschreibenden Arzt.
- Sicherstellung durch den verschreibenden Arzt, dass die Patienten die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllen (inklusive der Bestätigung über einen adäquaten Grad an Verständnis der Patientin) und bestätigen (ausführliche Beschreibung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms in Modul 5).
- Abgabe von Aufklärungsmaterial (Patienteninformationsbroschüre, Patientenkarte (Therapiepass)) an den Patienten durch den verschreibenden Arzt.
- Einführung eines national kontrollierten Distributionssystems; dieses umfasst

- die Verwendung einer Patientenkarte (Therapiepass) und/oder ähnlichen Materialien zur Kontrolle der Verschreibung und/oder Abgabe.
- die Erfassung detaillierter Angaben über die Indikation zur Überwachung der Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation innerhalb des Landes.
- Aufklärung der Patienten,
 - Pomalidomid niemals an andere Personen weiterzugeben und nicht verbrauchte Kapseln am Ende der Behandlung an ihren Apotheker zurückzugeben.
 - während der Behandlung und sieben Tage nach Beendigung der Behandlung kein Blut, keinen Samen bzw. kein Spermium zu spenden. Dies gilt auch während Dosisunterbrechungen.

Empfängnisverhütung

- Gebärfähige Frauen müssen vier Wochen vor Behandlungsbeginn, während der Behandlung, selbst während einer Einnahmeunterbrechung und für vier Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Pomalidomid eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Dies ist nicht erforderlich, falls die Patientin eine absolute und ständige Enthaltensamkeit zusichert. Diese Bestätigung ist monatlich zu erneuern.
- Frauen gelten als nicht gebärfähig, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:
 - Alter ≥ 50 Jahre und seit mindestens einem Jahr aus natürlicher Ursache amenorrhöisch; eine Amenorrhöe nach Tumorthherapie oder während der Stillzeit schließt Gebärfähigkeit nicht aus.
 - vorzeitige Ovarialinsuffizienz, bestätigt durch einen Gynäkologen.
 - frühere bilaterale Salpingo-Oophorektomie oder Hysterektomie.
 - XY-Genotyp, Turner-Syndrom, Uterusagenesie.
- Nach Anwendung einer zuverlässigen Empfängnisverhütung seit mindestens 4 Wochen ist vor Behandlungsbeginn die Durchführung eines ärztlich überwachten Schwangerschaftstests (Sensitivität ≥ 25 mI.E./ml) mit negativem Ergebnis erforderlich. Ein solcher Test muss alle vier Wochen wiederholt werden, einschließlich vier Wochen nach Beendigung der Behandlung, außer im Fall einer bestätigten Sterilisation (Tubenligatur). Diese Schwangerschaftstests müssen am Tag der ärztlichen Verschreibung oder in den drei Tagen vor dem Besuch bei dem verschreibenden Arzt durchgeführt werden. Eine Durchführung der Schwangerschaftstests ist auch bei gebärfähigen Frauen, die absolute und ständige Enthaltensamkeit praktizieren, erforderlich. Es wird empfohlen,

den Schwangerschaftstest, die Ausstellung der Verschreibung und die Abgabe von Pomalidomid idealerweise am selben Tag durchzuführen.

- Die Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva ist aufgrund des Risikos für venöse Thromboembolien nicht empfohlen.
- Bei gleichzeitiger Behandlung mit Dexamethason kann die Wirksamkeit kontrazeptiver Steroide reduziert sein.
- Bei Patientinnen mit Neutropenie sollte beim Einsetzen von Hormonimplantaten und Levonorgestrel-freisetzenden Intrauterinpressaren aufgrund eines erhöhten Risikos für Infektionen eine Antibiotika-Prophylaxe erwogen werden; die Anwendung von Kupfer-freisetzenden Intrauterinpressaren ist im Allgemeinen nicht empfohlen.
- Alle männliche Patienten müssen während der Behandlung, einschließlich Einnahmeunterbrechungen, und für sieben Tage nach Behandlungsende Kondome verwenden, wenn die Partnerin schwanger oder gebärfähig ist und nicht verhütet, da Pomalidomid in die Samenflüssigkeit übertritt. Dies gilt auch für Patienten, die sich einer Vasektomie unterzogen haben.

Weitere Hinweise

- Die Höchstverordnungsmenge pro Verschreibung darf den Bedarf für vier Wochen (für gebärfähige Frauen) bzw. zwölf Wochen (für nicht gebärfähige Frauen und für Männer) nicht überschreiten.
- Die Abgabe von Pomalidomid an gebärfähige Frauen muss innerhalb von sieben Tagen nach Verschreibung und nach einem ärztlich überwachten Schwangerschaftstest mit negativem Ergebnis erfolgen.
- Imnovid[®] sollte, vor Licht geschützt, in der Originalverpackung aufbewahrt werden.

Anforderungen an die Anwendung und Behandlungsdauer

- Imnovid[®] sollte jeden Tag etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Kapseln dürfen nicht geöffnet, zerbrochen oder zerkaut werden und sollten im Ganzen, vorzugsweise mit Wasser unabhängig von einer Mahlzeit geschluckt werden. Wird die Einnahme der Kapseln an einem Tag vergessen, so ist am nächsten Tag die normal verordnete Dosis zu gewohnter Zeit einzunehmen. Die vergessene Dosis darf nicht nachgeholt werden.
- Die Behandlung soll bei Fortschreiten der Erkrankung abgebrochen werden.
- Bei einer Überdosierung sollten unterstützende Maßnahmen zur Ausscheidung ergriffen werden, da die Dialysierbarkeit von Pomalidomid und seinen Metaboliten nicht bekannt ist.

Gegenanzeigen

- Pomalidomid darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.
- Gebärfähige Frauen, es sei denn, alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden erfüllt.
- Männliche Patienten, die nicht in der Lage sind, die erforderlichen Verhütungsmaßnahmen zu befolgen oder einzuhalten.
- Überempfindlichkeit gegen Pomalidomid oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit in der Vorgeschichte aufgetretenen schwerwiegenden allergischen Reaktionen im Zusammenhang mit der Gabe von Thalidomid oder Lenalidomid.

Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder eingeschränkter Leberfunktion sollten sorgfältig auf Nebenwirkungen überwacht werden.
- Patienten sind auf hämatologische Nebenwirkungen, insbesondere Neutropenien zu überwachen. Die Patienten sind aufzuklären, febrile Episoden sofort zu melden. Die Ärzte sind angehalten, auf Anzeichen von Blutungen, einschließlich Epistaxis, zu achten. Eine Kontrolle des kompletten Blutbildes ist zu Behandlungsbeginn, in den ersten acht Wochen wöchentlich und im Anschluss monatlich erforderlich. Gegebenenfalls ist eine unterstützende Gabe von Blutprodukten und/oder Wachstumsfaktoren nötig.
- Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Thromboembolien müssen engmaschig überwacht werden. Alle beeinflussbaren Risikofaktoren sollten minimiert werden. Patienten und Ärzte sollten auf Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie achten und Patienten sollten angewiesen werden, bei Auftreten von Symptomen wie Kurzatmigkeit, Brustschmerzen oder Anschwellen von Armen oder Beinen einen Arzt aufzusuchen. Eine Therapie mit Antikoagulantien wird insbesondere bei Patienten mit thrombotischen Risikofaktoren, falls keine Kontraindikation vorliegt, empfohlen. Erythropoetische Arzneimittel sollten mit Vorsicht angewendet werden.
- Bei der Behandlung von Patienten mit fortbestehender peripherer Neuropathie \geq Grad 2 oder signifikanter kardialer Dysfunktion ist entsprechende Vorsicht geboten.
- Patienten mit einer hohen Tumorlast vor Behandlungsbeginn sind aufgrund des Risikos eines Tumorlyse-Syndroms engmaschig zu überwachen und es sind geeignete Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.
- Ärzte sind angehalten, die Patienten vor und während der Therapie mit Pomalidomid mithilfe der üblichen Maßnahmen zur Krebsfrüherkennung sorgfältig hinsichtlich des

Auftretens sekundärer Primärmalignome zu untersuchen und gegebenenfalls eine Therapie einzuleiten.

- Angehörige der Heilberufe sind aufgefordert, alle Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zu melden.
- Ein Übergang von Pomalidomid in die Muttermilch ist nicht bekannt. Unter Berücksichtigung der Bedeutung des Arzneimittels für die Mutter soll entschieden werden, ob das Stillen oder die Arzneimittelgabe zu unterbrechen ist.
- Patienten mit Fatigue, Bewusstseinsminderung, Verwirrtheit oder Schwindel sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Pomalidomid keine Fahrzeuge zu führen, keine Maschinen zu bedienen und keine gefährlichen Tätigkeiten auszuüben. Zudem dürfen Sie ohne vorherige ärztliche Beratung keine anderen Arzneimittel anwenden, die Schwindel oder Verwirrtheit hervorrufen können.

Wechselwirkungen

- Bei gleichzeitiger Gabe starker CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Ciprofloxacin, Enoxacin und Fluvoxamin) sollte eine engmaschige Überwachung der Patienten auf Nebenwirkungen durch eine möglicherweise erhöhte Pomalidomid-Konzentration erfolgen.
- Die Warfarinkonzentration sollte während einer Behandlung engmaschig überwacht werden.

Dosisanpassungen

Tabelle 3-29: Anweisungen für Pomalidomid-Dosisanpassungen

| Toxizität | Dosisanpassung |
|---|--|
| Neutropenie | |
| Absolute Neutrophilenzahl $<0,5 \times 10^9/l$ oder febrile Neutropenie (Fieber $\geq 38,5$ °C und Absolute Neutrophilenzahl $<1 \times 10^9/l$) | Unterbrechung der Pomalidomid-Behandlung, anschließend wöchentliche Kontrollen des kompletten Blutbildes |
| Wiederanstieg der absoluten Neutrophilenzahl auf $\geq 1 \times 10^9/l$ | Wiederaufnahme der Pomalidomid-Behandlung mit 3 mg qd |
| Bei jedem danach auftretenden Absinken auf $<0,5 \times 10^9/l$ | Unterbrechung der Pomalidomid-Behandlung |
| Wiederanstieg der absoluten Neutrophilenzahl auf $\geq 1 \times 10^9/l$ | Wiederaufnahme der Pomalidomid-Behandlung mit einer um 1 mg niedrigeren Dosis als zuvor |

| Toxizität | Dosisanpassung |
|--|--|
| Thrombozytopenie | |
| Thrombozytenzahl $<25 \times 10^9/l$ | Unterbrechung der Pomalidomid-Behandlung, anschließend wöchentliche Kontrollen des kompletten Blutbildes |
| Wiederanstieg der Thrombozytenzahl auf $\geq 50 \times 10^9/l$ | Wiederaufnahme der Pomalidomid-Behandlung mit 3 mg qd |
| Bei jedem danach auftretenden Absinken auf $<25 \times 10^9/l$ | Unterbrechung der Pomalidomid-Behandlung |
| Wiederanstieg der Thrombozytenzahl auf $\geq 50 \times 10^9/l$ | Wiederaufnahme der Pomalidomid-Behandlung mit einer um 1 mg niedrigeren Dosis als zuvor |

- Der Beginn eines neuen Behandlungszyklus mit Pomalidomid sollte erst erfolgen, wenn die Neutrophilenzahl $\geq 1 \times 10^9/l$ und die Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$ ist.
- Bei Auftreten einer Neutropenie sollte der Arzt die Gabe von Wachstumsfaktoren erwägen.
- Bei Auftreten von Nebenwirkungen Grad 3 oder Grad 4, bei denen ein Zusammenhang mit der Gabe von Pomalidomid vermutet wird, muss die Behandlung abgebrochen werden und die Behandlung nach Abklingen der Nebenwirkung auf \leq Grad 2 nach Ermessen des Arztes mit einer um 1 mg reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.
- Bei Auftreten von Nebenwirkungen nach Dosisreduktion auf 1 mg sollte Pomalidomid endgültig abgesetzt werden.

Tabelle 3-30: Schritte zur Dexamethason-Dosisreduktion

| Dosisstufe | Menge Dexamethason in mg/d* |
|---|-----------------------------|
| Alter ≤ 75 Jahre | |
| Initialdosis | 40 mg |
| Dosisstufe 1 | 20 mg |
| Dosisstufe 2 | 10 mg |
| Alter >75 Jahre | |
| Initialdosis | 20 mg |
| Dosisstufe 1 | 12 mg |
| Dosisstufe 2 | 8 mg |

*an d 1, 8, 15 und 22 eines 28 d Zyklus

Tabelle 3-31: Anweisungen für Dexamethason-Dosisanpassungen

| Toxizität | Dosisanpassung |
|---|---|
| Dyspepsie Grad 1-2 | Beibehaltung der Dosis und Behandlung mit Histamin-(H ₂)-Blockern oder Ähnlichem. Dosisreduktion um eine Stufe bei Fortbestehen der Symptome |
| Dyspepsie ≥Grad 3 | Behandlungsunterbrechung bis zur Kontrolle der Symptome. Zusätzliche Anwendung von H ₂ -Blockern oder Ähnlichem und Dosisreduktion um eine Stufe bei Wiederaufnahme der Behandlung |
| Ödem ≥Grad 3 | Diuretikagabe nach Bedarf und Dosisreduktion um eine Stufe |
| Verwirrtheit oder Veränderung der Stimmungslage ≥Grad 2 | Behandlungsunterbrechung bis zum Rückgang der Symptome. Dosisreduktion um eine Stufe bei Wiederaufnahme der Behandlung |
| Muskelschwäche ≥Grad 2 | Behandlungsunterbrechung bis zu einer Muskelschwäche ≤Grad 1. Dosisreduktion um eine Stufe bei Wiederaufnahme der Behandlung |
| Hyperglykämie ≥Grad 3 | Dosisreduktion um eine Stufe. Behandlung mit Insulin oder oralen blutzuckersenkenden Mitteln je nach Bedarf |
| Akute Pankreatitis | Absetzen der Dexamethason-Behandlung |
| Sonstige schwerwiegende Dexamethason-bedingte unerwünschte Ereignisse ≥Grad 3 | Absetzen der Dexamethason-Behandlung bis zum Rückgang des unerwünschten Ereignisses auf ≤Grad 2 Dosisreduktion um eine Stufe bei Wiederaufnahme der Behandlung |

- Dauert die Erholung von den Toxizitäten länger als 14 Tage, muss die Dexamethason-Dosis um eine Dosisstufe reduziert werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat die Einzelheiten eines kontrollierten Distributionssystems mit den zuständigen nationalen Behörden abzustimmen und muss dieses Programm national umsetzen, um zu gewährleisten, dass (European Medicines Agency (EMA), 2013):

- vor Markteinführung alle Ärzte, die beabsichtigen, Pomalidomid zu verschreiben, und alle Apotheker, die möglicherweise Pomalidomid abgeben, eine „Direkte Mitteilung an Angehörige der Heilberufe“ erhalten.
- vor der Verschreibung (und wo zutreffend und nach Abstimmung mit der zuständigen nationalen Behörde vor der Abgabe) alle Angehörigen der Heilberufe, die beabsichtigen, Pomalidomid zu verschreiben (und abzugeben), mit einem Informationspaket für Ärzte ausgestattet werden, das Folgendes enthält
 - Informationsmaterial für die Angehörigen der Heilberufe
 - Informationsbroschüren für Patienten
 - Patientenkarten
 - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation), Gebrauchsinformation und Beschriftungsentwürfe für die Kennzeichnung
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat in jedem Mitgliedsstaat ein Schwangerschaftsverhütungsprogramm zu implementieren. Die Details des Schwangerschaftsverhütungsprogramms sollen mit den zuständigen nationalen Behörden

eines jeden Mitgliedsstaats abgestimmt und vor der Markteinführung des Arzneimittels umgesetzt werden.

- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll den finalen Text der „Direkten Mitteilung an Angehörige der Heilberufe“ sowie den Inhalt des Informationspakets für Ärzte mit den zuständigen nationalen Behörden eines jeden Mitgliedsstaats abstimmen und gewährleisten, dass dieses Material die Hauptelemente, wie unten beschrieben, enthält.
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll der Implementierung eines Systems für die Patientenkarten in jedem Mitgliedsstaat zustimmen.
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll außerdem vor der Markteinführung des Arzneimittels mit jedem Mitgliedsstaat, den Aufbau nationaler Maßnahmen abstimmen, um die Wirksamkeit und die Einhaltung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms zu bewerten.

Einzubeziehende Hauptelemente:

- „Direkte Mitteilung an Angehörige der Heilberufe“
- Informationsmaterial für die Angehörigen der Heilberufe mit folgenden Elementen
 - kurzer Hintergrund zu Pomalidomid und dessen zugelassener Indikation
 - Dosierung
 - Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu vermeiden, aufgrund der Teratogenität von Pomalidomid bei Tieren und des zu erwartenden teratogenen Effekts von Pomalidomid bei Menschen
 - Auflagen für die Angehörigen der Heilberufe in Bezug auf die Verschreibung von Pomalidomid
 - Sicherheitshinweise für alle Patienten
 - Beschreibung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms und Einteilung der Patienten basierend auf Geschlecht und Gebärfähigkeit
 - Sicherheitshinweise für gebärfähige Frauen
 - Sicherheitshinweise für Männer
 - Maßnahmen im Falle einer Schwangerschaft
- Informationsbroschüren für Patienten

- Patientenkarte

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Tabelle 3-32: Durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen abzuschließende Maßnahmen

| Beschreibung | Fällig am |
|---|---|
| Führen eines nicht-interventionellen Registers nach Markteinführung mit Patienten, die wegen eines rezidierten oder refraktären multiplen Myeloms mit Pomalidomid behandelt werden, um die Inzidenz von Nebenwirkungen, die Implementierung und Einhaltung des Celgene-Schwangerschaftsverhütungsprogramms sowie <i>Off-Label</i> -Anwendungen des Arzneimittels und das kontrollierte Distributionssystem auf Landesebene im Einvernehmen mit den zuständigen nationalen Behörden zu überwachen. | Abschließender klinischer Studienbericht: 30. April 2020 |

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da für alle Patienten ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen vorliegt.

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der EU-Risikomanagementplan (RMP) ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen. Der RMP enthält Angaben zur Durchführung von sowohl routinemäßigen als auch zusätzlichen Pharmakovigilanz- bzw. Risikominimierungstätigkeiten.

Eine Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung im RMP ist in Tabelle 3-33, laufende und geplante Studien/Aktionen des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung sind in Tabelle 3-34 dargestellt.

Tabelle 3-33: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EU-Risikomanagementplan

| Sicherheitsbedenken | Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|-------------------------------|---|--|
| Identifizierte Risiken | | |
| Teratogenität | <p>Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.3: Kontraindiziert bei schwangeren Frauen und bei gebärfähigen Frauen, außer wenn alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllt sind. Pomalidomid ist ebenfalls kontraindiziert bei männlichen Patienten, die nicht dazu in der Lage sind, die erforderlichen Verhütungsmaßnahmen zu befolgen oder einzuhalten. • Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <ul style="list-style-type: none"> - Kriterien für nicht gebärfähige Frauen - Beratung - Verhütung - Schwangerschaftstest - Vorsichtsmaßnahmen für Männer - Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen - Dauer der Verschreibung • Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillen • Darstellung in Abschnitt 4.8 der Fachinformation • Abschnitt 5.3: Präklinische Daten zur Sicherheit • Spezielle Formulare zur Erfassung der Exposition in der Schwangerschaft und Nachbeobachtung • Hinweis für Patienten in der Packungsbeilage | <p>Celgene Schwangerschaftsverhütungsprogramm</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufklärungsprogramm <ul style="list-style-type: none"> - „Direkte Mitteilung an Angehörige der Heilberufe“ vor Markteinführung - Informationspaket für Angehörige der Heilberufe einschließlich der Broschüre - Behandlungsalgorithmus, Formular zum Berichten von Schwangerschaften, Patientenkarte und/oder äquivalentes Instrument, und Patientenbroschüre • Therapiemanagement <ul style="list-style-type: none"> - Kriterien zur Ermittlung gebärfähiger Frauen, Verhütungsmaßnahmen und Schwangerschaftstest für gebärfähige Frauen - Hinweis in der Fachinformation, „Direkten Mitteilung an Angehörige der Heilberufe“ und Aufklärungsmaterialien • Verfahren um eine vollständige Umsetzung der adäquaten Maßnahmen zu gewährleisten <ul style="list-style-type: none"> - Patientenkarte zur Dokumentation der Gebärfähigkeit, Beratung und Schwangerschaftstest |

| Sicherheitsbedenken | Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|------------------------------|--|---|
| Neutropenie | <p>Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der Fachinformation: Hinweise für Dosisanpassung bei Neutropenie • Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Warnhinweise zu Neutropenie und Hinweise zur Durchführung von Bluttests bei Behandlungsbeginn, wöchentlich in den ersten 8 Wochen und anschließend monatlich • Auflistung als unerwünschtes Ereignis und Darstellung im Abschnitt 4.8 der Fachinformation • Ein ereignisspezifischer Fragebogen zur Erfassung unerwünschter Ereignisse und Nachbeobachtung • Hinweis für Patienten in der Packungsbeilage | <ul style="list-style-type: none"> • Informationspaket für Angehörige der Heilberufe, enthalten in der Broschüre für Angehörige der Heilberufe |
| Thromboembolische Ereignisse | <p>Routine- Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der Fachinformation hebt das mögliche Auftreten venöser und arterieller Thromboembolien hervor und beinhaltet Empfehlungen zur Prophylaxe mit Antikoagulantien • Auflistung als unerwünschtes Ereignis und Darstellung im Abschnitt 4.8 der Fachinformation • Ein ereignisspezifischer Fragebogen zur Erfassung unerwünschter Ereignisse und Nachbeobachtung • Hinweis für Patienten in der Packungsbeilage | <ul style="list-style-type: none"> • Informationspaket für Angehörige der Heilberufe, enthalten in der Broschüre für Angehörige der Heilberufe • Patientenbroschüre |
| Periphere Neuropathie | <p>Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der Fachinformation weist auf eine angemessene Vorsicht bei Erwägung einer Behandlung von Patienten mit bestehender peripherer Neuropathie \geq Grad 2 mit Pomalidomid hin • Auflistung als unerwünschtes Ereignis und Darstellung im Abschnitt 4.8 der Fachinformation • Ein ereignisspezifischer Fragebogen zur Erfassung unerwünschter Ereignisse und Nachbeobachtung • Hinweis für Patienten in der Packungsbeilage | <ul style="list-style-type: none"> • Informationspaket für Angehörige der Heilberufe, enthalten in der Broschüre für Angehörige der Heilberufe • Patientenbroschüre |
| Infektion | <p>Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auflistung von Infektionen und Infestationen als unerwünschte Ereignisse und Darstellung von Infektionen im Abschnitt 4.8 der Fachinformation • Ein ereignisspezifischer Fragebogen zur Erfassung unerwünschter Ereignisse und Hinweis für Patienten in der Packungsbeilage | <ul style="list-style-type: none"> • Informationspaket für Angehörige der Heilberufe, enthalten in der Broschüre für Angehörige der Heilberufe • Patientenbroschüre |

| Sicherheitsbedenken | Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|------------------------------|---|---|
| Thrombozytopenie und Blutung | <p>Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der Fachinformation: Empfehlung für Dosisanpassung bei Thrombozytopenie • Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Warnhinweise zu Thrombozytopenien und Empfehlung zur Durchführung von Bluttests bei Behandlungsbeginn, wöchentlich in den ersten 8 Wochen und anschließend monatlich. Empfehlung auf Blutungszeichen zu achten • Auflistung als unerwünschtes Ereignis und Darstellung im Abschnitt 4.8 der Fachinformation • Ein ereignisspezifischer Fragebogen zur Erfassung unerwünschter Ereignisse und Nachbeobachtung • Hinweis für Patienten in der Packungsbeilage | <ul style="list-style-type: none"> • Informationspaket für Angehörige der Heilberufe, enthalten in der Broschüre für Angehörige der Heilberufe • Patientenbroschüre |
| Tumorlyse-Syndrom | <p>Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der Fachinformation: Warnhinweis bezüglich des möglichen Auftretens eines Tumorlyse-Syndroms und dass das größte Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom bei Patienten mit einer hohen Tumorlast vor Behandlungsbeginn besteht. Hinweis für eine engmaschige Überwachung dieser Patienten und für das Treffen von geeigneten Vorsichtsmaßnahmen. • Ein ereignisspezifischer Fragebogen zur Erfassung unerwünschter Ereignisse und Nachbeobachtung | <ul style="list-style-type: none"> • Informationspaket für Angehörige der Heilberufe, enthalten in der Broschüre für Angehörige der Heilberufe |
| Somnolenz | <p>Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.7 der Fachinformation: Warnhinweis zur Fahrtüchtigkeit/Bedienen von Maschinen oder das Ausführen anderer mit Risiko behafteten Tätigkeiten unter Pomalidomidanwendung • Ein ereignisspezifischer Fragebogen zur Erfassung unerwünschter Ereignisse und Nachbeobachtung • Warnung in der Packungsinformation | <ul style="list-style-type: none"> • Informationspaket für Angehörige der Heilberufe, enthalten in der Broschüre für Angehörige der Heilberufe • Patientenbroschüre |

| Sicherheitsbedenken | Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|---------------------------------|--|---|
| Potentielle Risiken | | |
| Sekundäre Primär-malignome | Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage) <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Warnhinweis, dass sekundäre Primär-malignome bei Patienten, die Pomalidomid erhalten haben, berichtet wurden. Die Ärzte sollten die Patienten vor und während der Behandlung mithilfe der üblichen Maßnahmen zur Krebsfrüherkennung hinsichtlich des Auftretens sekundärer Primär-malignome sorgfältig untersuchen und gegebenenfalls eine Therapie einleiten. • Darstellung der präklinischen Daten zur Sicherheit im Abschnitt 5.3 der Fachinformation • Ein ereignisspezifischer Fragebogen zur Erfassung unerwünschter Ereignisse und Nachbeobachtung | Keine vorgeschlagen |
| Schilddrüsenstörungen | Routine-Risikominimierungsaktivitäten <ul style="list-style-type: none"> • Ein ereignisspezifischer Fragebogen zur Erfassung unerwünschter Ereignisse und Nachbeobachtung | Keine vorgeschlagen |
| Nierenversagen | Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage) <ul style="list-style-type: none"> • Auflistung als unerwünschtes Ereignis im Abschnitt 4.8 der Fachinformation • Ein ereignisspezifischer Fragebogen zur Erfassung unerwünschter Ereignisse und Nachbeobachtung • Auflistung in der Packungsbeilage | Keine vorgeschlagen |
| QT-Interaktionen (Verlängerung) | Routine-Risikominimierungsaktivitäten <ul style="list-style-type: none"> • Ein ereignisspezifischer Fragebogen zur Erfassung unerwünschter Ereignisse und Nachbeobachtung | Keine vorgeschlagen |
| Schwere Hautreaktionen | Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage) <ul style="list-style-type: none"> • Auflistung von Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes als unerwünschte Nebenwirkungen in Abschnitt 4.8 der Fachinformation • Auflistung in der Packungsbeilage • Ein ereignisspezifischer Fragebogen zur Erfassung unerwünschter Ereignisse und Nachbeobachtung | Keine vorgeschlagen |

| Sicherheitsbedenken | Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|--|---|--|
| Herzversagen | Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage) <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der Fachinformation weist auf eine angemessene Vorsicht bei Erwägung einer Behandlung von Patienten mit erheblicher kardialer Dysfunktion (kongestives Herzversagen (New York Heart Association Klasse III oder IV); Myokardinfarkt innerhalb 12 Mo vor Studienbeginn, instabile oder schlecht kontrollierte Angina pectoris) mit Pomalidomid hin • Ein ereignisspezifischer Fragebogen zur Erfassung unerwünschter Ereignisse und Nachbeobachtung | Keine vorgeschlagen |
| Herzarrhythmie | Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation) <ul style="list-style-type: none"> • Auflistung in der Packungsbeilage • Ein ereignisspezifischer Fragebogen zur Erfassung unerwünschter Ereignisse und Nachbeobachtung | Keine vorgeschlagen |
| Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation | Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage) <ul style="list-style-type: none"> • Detaillierte Ausführung der mit einer Pomalidomidbehandlung assoziierten Risiken und der bei spezifischen unerwünschten Ereignissen zu ergreifenden Maßnahmen in der Fachinformation • Detaillierte Ausführung der mit einer Pomalidomidbehandlung assoziierten Risiken, deren Symptome und der durch den Patienten zu ergreifenden Maßnahmen in der Packungsbeilage | <ul style="list-style-type: none"> • Kontrollierte Distribution • Aufklärungsprogramm <ul style="list-style-type: none"> - Therapiemanagement - Verschreibungskontrollen - Abgabekontrollen - Evaluierung - Überwachung der Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation • Patientenkarte und/oder ein äquivalentes Instrument |
| Fehlende Informationen | | |
| Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion | Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage) <ul style="list-style-type: none"> • Abhandlung der Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in den Abschnitten 4.2 und 5.2 der Fachinformation | Keine vorgeschlagen |
| Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion | Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage) <ul style="list-style-type: none"> • Abhandlung der Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion in den Abschnitten 4.2 und 5.2 der Fachinformation | Keine vorgeschlagen |

| Sicherheitsbedenken | Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|--|--|--|
| Interaktionen mit Arzneimitteln, die CYP1A2, 3A4/5 und P-gp betreffen und durch diese metabolisiert werden | Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage) <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.5 der Fachinformation hebt hervor, dass Pomalidomid teilweise durch CYP1A2 und CYP3A4/5 metabolisiert wird und dass Pomalidomid ein Substrat für P-gp ist und stellt die Effekte der gleichzeitigen Gabe starker Inhibitoren oder Induktoren von CYP1A2, CYP3A4/5 und P-gp während der Pomalidomidbehandlung dar. Bei Patienten, die Pomalidomid zusammen mit solchen Inhibitoren/Induktoren erhalten ist eine engmaschige Überwachung von unerwünschten Nebenwirkungen empfohlen • Dargestellt im Abschnitt 5.2 der Fachinformation | Keine vorgeschlagen |
| Interaktion mit oralen Kontrazeptiva | Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage) <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.5 der Fachinformation hebt hervor, dass der potenzielle Einfluss von Pomalidomid auf die Wirkung oraler Kontrazeptiva nicht klinisch untersucht wurde | Keine vorgeschlagen |
| Anwendung bei Patienten anderer Ethnizität | Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage) <ul style="list-style-type: none"> • Keine vorgeschlagen | Keine vorgeschlagen |
| Anwendung bei Kindern | Routine-Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage) <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der Fachinformation besagt, dass es im Anwendungsgebiet Multiples Myelom keinen relevanten Nutzen von Pomalidomid bei Kindern im Alter von 0 bis 17 Jahren gibt • Darstellung in den Abschnitten 5.1 und 5.2 der Fachinformation | Keine vorgeschlagen |
| Anwendung in der Stillzeit | Routine- Risikominimierungsaktivitäten (Fachinformation und Packungsbeilage) <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.6 der Fachinformation hebt hervor, dass obwohl keine klinischen Daten zum Übergang von Pomalidomid in die Muttermilch existieren, bei laktierenden Ratten Pomalidomid nach der Anwendung beim Muttertier in der Milch wiedergefunden wurde. Aufgrund des Potenzials von Pomalidomid für unerwünschte Nebenwirkungen in gestillten Kindern, sollte, unter Berücksichtigung der Notwendigkeit der medikamentösen Behandlung der Mutter, zwischen Abstillen oder Absetzen des Medikaments entschieden werden • Hinweis für Patienten in der Packungsbeilage | Keine vorgeschlagen |

Quelle:(Celgene Europe Limited, 2013a, Celgene Europe Limited, 2013b)

Tabelle 3-34: Laufende und geplante Studien/Aktionen des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung

| Studie/Aktion Art, Titel und Kategorie (1-3)* | Ziele | Adressierte Sicherheitsbedenken | Status (geplant, laufend) | Zeitpunkt der Einreichung des Abschluss- oder regelmäßigen Berichtes |
|---|--|---|---|--|
| <p>Nicht interventionelles Register nach der Zulassung für Patienten mit rrMM, die mit Pomalidomid behandelt werden, zur Überwachung der Inzidenz von Nebenwirkungen unter realen Behandlungsbedingungen</p> <p>Überwachung der Implementierung und der Compliance mit dem Schwangerschaftsverhütungsprogramm und der Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation und des kontrollierten Distributionsystems auf Landesebene im Einvernehmen mit der relevanten nationalen Behörde</p> <p>Kategorie 1</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Überwachung der Inzidenz von Nebenwirkungen unter realen Behandlungsbedingungen • Überwachung der Implementierung und der Compliance mit dem Schwangerschaftsverhütungsprogramm und der Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation | <ul style="list-style-type: none"> • Teratogenität • Neutropenie • Infektion • Thrombolische Ereignisse • periphere Neuropathie • Thrombozytopenie und Blutung • SPM • Somnolenz • Schilddrüsenerkrankungen • Nierenversagen • QT-Interaktionen (Verlängerung) • schwere Hautreaktionen • Tumorlyse-Syndrom • Herzversagen • Herzarrhythmie (inkl. Bradykardie) • Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation | <ul style="list-style-type: none"> • geplant • der Zulassungsinhaber verpflichtet sich innerhalb eines Monats nach der Zulassung durch die Europäische Kommission ein vorläufiges Studienprotokoll des vorgeschlagenen Registers zur Überprüfung einzureichen | <ul style="list-style-type: none"> • 30. April 2020 (Abschlussbericht) • Aktualisierungen in Rahmen des PSURs • Aktualisierungen im Rahmen des RMPs |
| <p>Aufgefordertes Berichten von SPM in allen klinischen Studien von Celgene Kategorie 3</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Überwachung der Inzidenz von SPM in klinischen Studien | <ul style="list-style-type: none"> • SPM | <ul style="list-style-type: none"> • geplant | <ul style="list-style-type: none"> • PSUR/DSUR-Zyklen |
| <p>Langzeit-Nachbeobachtung von SPM in allen durch Celgene gesponsorten klinischen Studien</p> <p>Kategorie 3</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Langzeit-Nachbeobachtung von SPM in klinischen Studien | <ul style="list-style-type: none"> • SPM | <ul style="list-style-type: none"> • geplant | <ul style="list-style-type: none"> • PSUR/DSUR-Zyklen |

| Studie/Aktion Art, Titel und Kategorie (1-3)* | Ziele | Adressierte Sicherheitsbedenken | Status (geplant, laufend) | Zeitpunkt der Einreichung des Abschluss- oder regelmäßigen Berichtes |
|--|--|--|---|---|
| Aussagekräftige, vollständige QT-Studie bei gesunden Freiwilligen Kategorie 3 | <ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung des Effekts von Pomalidomid auf die QTc-Zeit | <ul style="list-style-type: none"> • QT-Interaktionen (Verlängerung), Herzversagen und Herzarrhythmie | <ul style="list-style-type: none"> • geplant | <ul style="list-style-type: none"> • Q1 2015 (Abschlussbericht) |
| Studie zur Nierenfunktionsstörung bei Patienten mit MM** Kategorie 3 | <ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung der Anwendung von Pomalidomid in der Patientensubgruppe | <ul style="list-style-type: none"> • Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion | <ul style="list-style-type: none"> • Beginn Q2 2012 | <ul style="list-style-type: none"> • Q1 2016 (Abschlussbericht) |
| Studie zur Leberfunktionsstörung bei Patienten bei Patienten mit MM*** Kategorie 3 | <ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung der Anwendung von Pomalidomid in der Patientensubgruppe | <ul style="list-style-type: none"> • Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion | <ul style="list-style-type: none"> • Beginn Q1 2013 | <ul style="list-style-type: none"> • Q1 2016 (Abschlussbericht) |
| Studie CC-4047-DMPK-1586: In vitro Untersuchung von Pomalidomid als Inhibitor des P-Glykoproteins anhand Caco-2-Zellen Kategorie 3 | <ul style="list-style-type: none"> • Einschätzung des Potenzials von Pomalidomid P-gp zu inhibieren unter Verwendung eines zweiten Testsystems, welches einen bekannten starken Inhibitor und einen bekannten schwächeren Inhibitor als Positivkontrolle beinhaltet | <ul style="list-style-type: none"> • Feststellung der Notwendigkeit einer klinischen Arzneimittelinteraktionsstudie zur Untersuchung von Pomalidomid als P-gp-Inhibitor | <ul style="list-style-type: none"> • Geplant-in Erstellung | <ul style="list-style-type: none"> • Q4 2013 (Abschlussbericht) |
| Studie CC-4047-DMPK-1653: CC-4047: Substratpotenzial in OATP1B1 und OATP1B3 exprimierenden HEK293-Zellen Kategorie 3 | <ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung von Pomalidomid als potenzielles Substrat für OATP1B1 und OATP1B3 | <ul style="list-style-type: none"> • Feststellung der Notwendigkeit einer klinischen Arzneimittelinteraktionsstudie zur Untersuchung von Pomalidomid Substrat für OATP1B1 und OATP1B3 | <ul style="list-style-type: none"> • Geplant-in Erstellung | <ul style="list-style-type: none"> • Q4 2013 (Abschlussbericht) |

| Studie/Aktion Art, Titel und Kategorie (1-3)* | Ziele | Adressierte Sicherheitsbedenken | Status (geplant, laufend) | Zeitpunkt der Einreichung des Abschluss- oder regelmäßigen Berichtes |
|---|--|---|--|---|
| Populationsbezogene pharmakokinetische Analyse Kategorie 3 | <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetische-Daten aus abgeschlossenen Studien mit gesunden Teilnehmern und MM-Patienten werden in eine populationsbezogene pharmakokinetische-Analyse eingeschlossen • die in die Analyse einzuschließenden Kovariaten beinhalten, (sind jedoch nicht auf diese beschränkt): Erkrankungszustand, Dosis, Formulierung, Nüchternheit, Alter, Gewicht, Ethnizität, Geschlecht, Kreatininclearance (ml/min) und Leberfunktionsmarker, nach Verfügbarkeit | <ul style="list-style-type: none"> • Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, eingeschränkter Leberfunktion oder Patienten unterschiedlicher Ethnizität | <ul style="list-style-type: none"> • Begonnen | <ul style="list-style-type: none"> • Ende 2013 (Abschlussbericht) |

*Kategorie 1: Auferlegte Pharmakovigilanz-Aktivitäten (zentral für die Nutzen-Risiko-Abwägung des Produkts), Kategorie 2: Spezifische Auflagen, Kategorie 3: Zusätzlich erforderliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten

**Kohorte A: normale/leichte Nierenfunktionsstörung; Kohorte B: schwere Nierenfunktionsstörung; Kohorte C: Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Dialyse

***Kohorte 1 und 2: Gesunde Studienteilnehmer mit normaler Leberfunktion vs. Teilnehmer mit schwerer Leberfunktionsstörung. Basierend auf den Ergebnissen dieser beiden Kohorten wird eine Entscheidung getroffen, ob eine zusätzliche Evaluierung bei Teilnehmern mit moderater und leichter Leberfunktionsstörung erforderlich ist

Quelle: (Celgene Europe Limited, 2013a, Celgene Europe Limited, 2013b)

Die zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen, wie in der Tabelle 3-33 dargestellt, sind in Deutschland umfassend umgesetzt worden. Diese Maßnahmen beinhalten im Einzelnen:

Implementierung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms

Entsprechend der Vorgaben des Risikomanagementplans wurde ein Schwangerschaftsverhütungsprogramm implementiert. Es wurden Aufklärungsmaterialien

erstellt, die in Absprache mit dem BfArM vor Markteinführung an die Angehörige der Heilberufe versandt werden. Format und Inhalt der deutschen Aufklärungsmaterialien sind mit der nationalen Behörde abgestimmt. Die RMP-Aufklärungsmaterialien sind dem Modul 5 beigelegt.

Diese Aufklärungsmaterialien umfassen:

Informationspaket für Angehörige der Heilberufe

- Informationsbroschüre für Angehörige der Heilberufe zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm
- Informationsbroschüre für Angehörige der Heilberufe mit relevanten Sicherheitshinweisen
- Informationsbroschüre für alle Patientenkategorien
- Entscheidungsbaum für den Therapiebeginn zur Kategorisierung der Patienten nach Geschlecht und Gebärfähigkeit zur Feststellung einer erforderlichen Schwangerschaftsverhütung und effektiven Empfängnisverhütung
- Einverständniserklärungen für den Patienten
- Patientenkarte (Therapiepass)

Maßnahmen vor Therapiebeginn (Celgene Europe Limited, 2013a, Celgene Europe Limited, 2013b)

- Der Verordner hat sich vor Therapiebeginn mit den Broschüren für Angehörige der Heilberufe vertraut zu machen.
- Die Patienten sind umfassend über die mit einer Pomalidomidtherapie assoziierten Risiken und über das Schwangerschaftsverhütungsprogramm aufzuklären.
- Den Patienten ist die Informationsbroschüre auszuhändigen.
- Eine schriftliche Erklärung über die erfolgte Aufklärung und deren Verständnis sind durch den Patienten und den Arzt zu unterzeichnen.
- Der verschreibende Arzt muss eine Patientenkarte (Therapiepass) ausfüllen.

Überwachung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms

Die Überwachung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms wird in Deutschland gewährleistet durch:

- die Verwendung des Formulars für die Erfassung von Schwangerschaften. Ärzte, die Pomalidomid verschreiben, sind angehalten, Schwangerschaften zu melden. Ein Formular

zur Erfassung von Schwangerschaften ist in den Informationsmaterialien enthalten, welche dem Arzt zur Verfügung gestellt werden.

- den Schwangerschafts-Nachverfolgungsprozess einschließlich der Ursachenanalyse.
- die Durchführung eines nicht-interventionellen Registers nach der Zulassung in der Indikation.

Therapiemanagement (Celgene Europe Limited, 2013a, Celgene Europe Limited, 2013b)

Die mit einer Pomalidomidbehandlung assoziierten teratogenen Risiken wurden in der Fachinformation, der „Direkten Mitteilung an Angehörige der Heilberufe“ und in den Aufklärungsmaterialien beschrieben. Zur Ermittlung gebärfähiger Frauen wurden detaillierte Kriterien festgelegt. Bei gebärfähigen Frauen ist bei gesicherter Durchführung einer zuverlässigen Empfängnisverhütung durch die Patientin vor Erstverordnung und im Verlauf der Behandlung alle vier Wochen ein Schwangerschaftstest durchzuführen. Eine Verordnung ist nur bei negativem Ergebnis möglich. Im Idealfall erfolgen die Durchführung des Schwangerschaftstests und die Verordnung und Abgabe von Pomalidomid am selben Tag. Bei positivem Ergebnis bzw. bei keiner gesicherten Durchführung einer zuverlässigen Empfängnisverhütung ist Pomalidomid zu diesem Zeitpunkt nicht zu verordnen. Ist während der Behandlung ein Schwangerschaftstest positiv, ist die Behandlung sofort zu beenden und die Patientin an einen in Teratologie spezialisierten oder auf diesem Gebiet erfahrenen Arzt zu überweisen.

Kontrolle der Verschreibungen (Celgene Europe Limited, 2013a, Celgene Europe Limited, 2013b)

Pomalidomid unterliegt der Verschreibungspflicht und darf erst verordnet werden, wenn durch eine klinische Untersuchung eine Eignung des Patienten für eine Behandlung mit Pomalidomid festgestellt wurde. Der Verordner hat die Höchstverordnungsmenge pro Verordnung zu beachten. Diese entspricht dem Bedarf für vier Wochen für gebärfähige Frauen bzw. Bedarf für zwölf Wochen für Männer und nicht gebärfähige Frauen. Die erforderlichen länderspezifischen Verordnungskontrollen sind in der Broschüre für Angehörige der Heilberufe beschrieben.

Einführung eines Distributionssystems

Mit Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung, die zum 1. März 2013 in Kraft getreten ist, wurde explizit für die deutsche Situation ein besonderer Umgang für die Verordnung von Pomalidomid geschaffen. Für die Verschreibung von Pomalidomid ist ein zweiteiliges Sonderrezeptformular - das T-Rezept - erforderlich. Die T-Rezepte tragen eine laufende Nummer, die eine eindeutige Zuordnung jedes Rezeptes zu einem Verordner ermöglicht. Die entsprechenden Rezept-Vordrucke müssen beim BfArM u. a. gegen Nachweis ausreichender Sachkenntnisse bei der Verschreibung von Arzneimitteln nach § 3a AMVV gesondert angefordert werden (Bundesministerium der Justiz, 2013b). Das

BfArM führt zudem das T-Register, das für die Überwachung und Einhaltung der gesetzlichen Vorgaben im Zusammenhang mit der Verordnung von T-Rezepten verantwortlich zeichnet (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), 2013).

Welche Modalitäten sind bei der Verschreibung von Pomalidomid verbindlich einzuhalten? (Bundesministerium der Justiz, 2013b)

- Eine Verordnung von Pomalidomid muss ausschließlich auf einem nummerierten zweiteiligen Sonderrezept (T-Rezept) erfolgen.
- Auf einem T-Rezept dürfen ausschließlich die Wirkstoffe Pomalidomid, Lenalidomid oder Thalidomid verordnet werden.
- Der verordnende Arzt muss bestätigen, dass alle Sicherheitsbestimmungen gemäß der aktuellen Fachinformation eingehalten werden. Die Verschreibung muss zudem die Bestätigung der verschreibenden ärztlichen Person enthalten, dass der Patientin oder dem Patienten vor Therapiebeginn geeignetes medizinisches Informationsmaterial und die aktuelle Gebrauchsinformation des Fertigarzneimittels überreicht wurden. Auf der Verschreibung muss vermerkt sein, ob die Behandlung innerhalb oder außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes erfolgt.
- Die Höchstverordnungsmenge pro Verordnung darf den Bedarf für vier Wochen (für gebärfähige Frauen) bzw. zwölf Wochen (für nicht gebärfähige Frauen und für Männer) nicht überschreiten.
- Die Verschreibung von Pomalidomid ist lediglich sechs Tage (nach Datum der Ausstellung) gültig.
- Die Durchschriften der Vordrucke sind vom Apotheker der abgebenden Apotheke vierteljährig dem BfArM zu übermitteln.

Was ist bei dem Erwerb und der Abgabe von Pomalidomid in der Apotheke aufzuzeichnen? (Bundesministerium der Justiz, 2013a)

- Folgende Angaben sind bei Erwerb und Abgabe von Pomalidomid zu dokumentieren:
 - Die Bezeichnung, die Chargenbezeichnung und die Menge des Arzneimittels oder des Wirkstoffs
 - Das Datum des Erwerbs und der Abgabe
 - Name oder die Firma und die Anschrift des Lieferanten, der verschreibenden ärztlichen Person und der Person, für die das Arzneimittel bestimmt ist

- Für Arzneimittel, die Pomalidomid enthalten, ist ein Inverkehrbringen im Wege des Versandes nach § 43 Abs. 1 Satz 1 des Arzneimittelgesetzes nicht zulässig (§ 17 Abs. 2 b Apothekenbetriebsordnung)

Aufnahme von Risiken in die Fachinformation, Packungsbeilage und Aufklärungsmaterialien

Die in Tabelle 3-33 beschriebenen Risiken wurden in Absprache mit der zuständigen Zulassungsbehörde in der Fachinformation und zum Teil in der Packungsbeilage beschrieben. Informationen zu thrombolischen Ereignissen, peripherer Neutropathie, Infektion, Thrombozytopenie, Blutung und Somnolenz wurden in das Informationspaket für Angehörige der Heilberufe und in die Patientenbroschüre aufgenommen. Das Informationspaket für Angehörige der Heilberufe enthält zudem Hinweise zum Tumorlyse-Syndrom.

Risikominimierungsmaßnahmen bezüglich der Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation

Gemäß Risikomanagementplan wurde ein Distributionssystem implementiert, das die Verschreibung von Pomalidomid auf einem Sonderrezept erfordert. Die verschreibende ärztliche Person hat hierbei ausdrücklich zu vermerken, ob es sich bei der Verschreibung um eine Behandlung innerhalb oder außerhalb der zugelassenen Indikation handelt. Die vierteljährige Übermittlung der Rezeptdurchschläge an das BfArM ermöglicht eine Evaluierung und Überwachung der Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da für alle Patienten ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen vorliegt.

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da für alle Patienten ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen vorliegt.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zur Umsetzung des Risikomanagementplans stammen vom pharmazeutischen Unternehmer. Die Anforderungen zur Verordnung und Abgabe von Pomalidomid sind der Arzneimittelverschreibungsverordnung und der Apothekenbetriebsordnung entnommen. Ergänzende Informationen sind auf der Internetpräsenz des BfArM abrufbar.

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE (BFARM). 2013. AMVV *Thalidomid / Lenalidomid / Pomalidomid* [Online]. Available:
http://www.bfarm.de/SharedDocs/4_FAQ/DE/Functions/BtmGrundstoffeAMVV/amv v/3_umgang/faqAmvv-3-table-gesamtansicht.html?nn=1012894 [Accessed 29.07.2013].
2. BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ 2013a. Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung - ApBetrO). Berlin.
3. BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ 2013b. Verordnung über die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln (Arzneimittelverschreibungsverordnung - AMVV). Berlin.
4. CELGENE EUROPE LIMITED 2013a. EU-Risk Management Plan for Pomalidomide.
5. CELGENE EUROPE LIMITED 2013b. EU-RMP Annex 1 (Interface for EudraVigilance).
6. CELGENE EUROPE LIMITED 2013c. IMNOVID® - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Produktinformation).
7. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) 2013. Conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of medicinal product to be implemented by the member states (EPAR Annex).