



IQWiG-Berichte – Nr. 814

**Pomalidomid
(multiples Myelom) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A19-50
Version: 1.0
Stand: 12.09.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Pomalidomid (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

11.06.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-50

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Helmut Hörn
- Christiane Balg
- Judith Gibbert
- Ulrich Grouven
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender
- Dorothea Sow
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Pomalidomid, Multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT01734928

Keywords: Pomalidomide, Multiple Myeloma, Benefit Assessment, NCT01734928

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	10
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	11
2.3.1 Eingeschlossene Studien	11
2.3.2 Studiencharakteristika	11
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	24
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	24
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	26
2.4.3 Ergebnisse	27
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	34
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	37
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	37
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	41
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	44
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	45
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	45
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	45
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	45
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung	45
2.7.3.2 Studienpool	46
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	46
2.7.4.1 Studiendesign und Population	46
2.7.4.2 Verzerrungspotenzial	48
2.7.4.3 Ergebnisse	49

2.7.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	49
2.7.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	50
2.7.4.3.3	Studienergebnisse.....	53
2.7.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	54
2.7.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	54
2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	55
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	55
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	55
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	55
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	56
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	56
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	56
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	57
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	57
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	57
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	58
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	58
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	58
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	58
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	58
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	63
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	63
3.2.1	Behandlungsdauer	63
3.2.2	Verbrauch	64
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	65
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	65
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	65

3.2.6	Versorgungsanteile	66
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	66
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	68
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	68
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	68
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	69
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	70
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	72
5	Literatur	75
Anhang A	– Kaplan-Meier-Kurven.....	78
A.1	Mortalität	78
A.2	Morbidität	79
A.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	89
A.4	Nebenwirkungen.....	97
Anhang B	– Subgruppenanalysen.....	103
B.1	Kaplan-Meier-Kurven.....	103
B.2	Forest Plot	107
Anhang C	– Ergebnisse zu Nebenwirkungen	108
Anhang D	– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	120

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pomalidomid.....	3
Tabelle 3: Pomalidomid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pomalidomid.....	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason	13
Tabelle 8: Verteilung der Bortezomib-Zyklen im Kontrollarm der Studie MM-007 bei Patientinnen und Patienten, die mehr als 8 Zyklen erhalten haben.....	16
Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	17
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	19
Tabelle 11: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason	22
Tabelle 12: Folgebehandlung des multiplen Myeloms (≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	23
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason	24
Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason	25
Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason	26
Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	28
Tabelle 17: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason..	35
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	38
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason	42

Tabelle 20: Pomalidomid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	43
Tabelle 21: Pomalidomid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	68
Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	69
Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	70
Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	108
Tabelle 25: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	113
Tabelle 26: Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente) – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	114
Tabelle 27: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	118

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (Studie MM-007, 2. Datenschnitt: 15.09.2018)	78
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne Fatigue (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017).....	79
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne Übelkeit und Erbrechen (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017).....	80
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne Schmerz (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017).....	81
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne Dyspnoe (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017).....	82
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne Insomnie (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017).....	83
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne Appetitlosigkeit (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017)	84
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne Verstopfung (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017)	85
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne Diarrhö (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017).....	86
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-MY20, Domäne Krankheitssymptome (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017)	87
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-MY20, Domäne Nebenwirkungen (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017).....	88
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne globaler Gesundheitszustand (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017)	89
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne physische Funktion (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017).....	90
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne Rollenfunktion (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017)	91
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne kognitive Funktion (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017).....	92
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne emotionale Funktion (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017).....	93
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne soziale Funktion (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017)	94
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-MY20, Domäne Zukunftsperspektiven (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017)	95
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-MY20, Domäne Körperbild (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017)	96

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (Studie MM-007, 2. Datenschnitt: 15.09.2018)	97
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zu SUEs (Studie MM-007, 2. Datenschnitt: 15.09.2018)	98
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente) (Studie MM-007, 2. Datenschnitt: 15.09.2018)	99
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zur peripheren Neuropathie (UE) (Studie MM-007, 2. Datenschnitt: 15.09.2018)	100
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum venösen thromboembolischen Ereignis (UE) (Studie MM-007, 2. Datenschnitt: 15.09.2018)	101
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zur Neutropenie (schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) (Studie MM-007, 2. Datenschnitt: 15.09.2018)	102
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne globaler Gesundheitszustand, Subgruppe Internationales-Staging-System-Stadium = I (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017).....	103
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne globaler Gesundheitszustand, Subgruppe Internationales-Staging-System-Stadium = II (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017).....	104
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne globaler Gesundheitszustand, Subgruppe Internationales-Staging-System-Stadium = III (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017).....	105
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne soziale Funktion, Subgruppe Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime = 1 (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017)	106
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne soziale Funktion, Subgruppe Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime > 1 (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017)	107
Abbildung 31: Forest Plot für aggregierte Subgruppen mit homogenen Effekten (ISS Stadien I und II) Studie MM-007 (1. Datenschnitt: 26.10.2017).....	107

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
ARR	absolute Risikoreduktion
AUC	Area under the Curve (Fläche unter der Kurve)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IMWG	International Myeloma Working Group (internationale Myelom-Arbeitsgruppe)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	internationales Staging-System
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
OR	Odds Ratio
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
QLQ-MY20	Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma 20
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)
SMM	Smouldering multiple Myeloma (schwelendes multiples Myelom)
SMQ	Standardised MedDRA Query
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pomalidomid gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.06.2019 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pomalidomid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.06.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pomalidomid

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU wählt Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Bortezomib + Dexamethason) als Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

In die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Studie MM-007 eingeschlossen.

Die Studie MM 007 ist eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit multiplem Myelom nach 1 bis 3 Vortherapien – darunter Lenalidomid für ≥ 2 konsekutive Zyklen –, die eine Krankheitsprogression während oder nach der letzten Vorbehandlung hatten. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem im Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0, 1 oder 2 sein. Eine vorherige Stammzelltransplantation oder die Nichteignung für eine Stammzelltransplantation (eine Voraussetzung laut Fachinformation für Bortezomib) war zwar kein Einschlusskriterium; es wird jedoch aufgrund des Therapiealgorithmus in den Leitlinien davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation für Patientinnen und Patienten ohne Stammzelltransplantation beim Studieneinschluss nicht indiziert war.

Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis von 1:1 randomisiert den beiden Behandlungsarmen zugeteilt: 281 Patientinnen und Patienten in den Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason-Arm und 278 Patientinnen und Patienten in den Bortezomib + Dexamethason-Arm.

Die Studienbehandlung entspricht weitgehend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation für Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason. Die wichtigste Abweichung liegt im Bortezomib + Dexamethason-Arm vor, da die Behandlung mit Bortezomib nicht nach der in der Fachinformation für Bortezomib empfohlenen maximalen Anzahl von 8 Zyklen beendet wurde. Darüber hinaus erhielten im Bortezomib + Dexamethason-Arm die Patientinnen und Patienten im Alter von > 75 Jahren 10 mg/Tag Dexamethason und nicht die in der Fachinformation für Bortezomib empfohlenen 20 mg/Tag.

Die Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation wurde unter anderem beim Eintritt einer Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität beendet. Antimyeloische Folgebehandlungen durften erst nach Eintritt einer Progression gegeben werden. Der Wechsel vom Kontroll- in den Interventionsarm war nicht als Studienmaßnahme vorgesehen.

Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Es liegen Auswertungen zu 2 Datenschnitten vor. Der 1. Datenschnitt war präspezifiziert für das PFS beim Erreichen von 320 Ereignissen (Progress oder Tod) und erfolgte am 26.10.2017. Der 2. Datenschnitt war nicht präspezifiziert und erfolgte am 15.09.2018 für das Gesamtüberleben auf Anforderung der Europäischen Arzneimittel-Agentur im Rahmen der Zulassungserweiterung von Pomalidomid.

Der pU legt für den 1. Datenschnitt Auswertungen zu allen patientenrelevanten Endpunkten vor, während er für den 2. Datenschnitt nur Auswertungen zum Gesamtüberleben und zu den Nebenwirkungen vorlegt. Für das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen werden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts und für die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität die Ergebnisse des 1. Datenschnitts herangezogen.

Unsicherheiten der Studie MM-007

Anzahl Zyklen Bortezomib

Gemäß der Fachinformation von Bortezomib können vorbehandelte Patientinnen und Patienten maximal 8 Behandlungszyklen mit Bortezomib + Dexamethason erhalten. Im Kontrollarm der Studie MM-007 war die Therapie mit Bortezomib + Dexamethason bei 39,6 % der Patientinnen und Patienten länger als 8 Zyklen. Der pU legt jedoch keine Informationen dazu vor, wie sich eine solche verlängerte Bortezomib-Gabe auf die Effekte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auswirkt.

Anhand der Angaben im Dossier ist der Einfluss der Bortezomib-Gaben über 8 Zyklen hinaus letztlich unklar. Der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) lassen sich keine Angaben zur Dauer einer Bortezomib-Therapie entnehmen, es wird empfohlen, die Patientinnen und Patienten bis 2 Zyklen nach dem besten Ansprechen zu behandeln.

Dennoch wird davon ausgegangen, dass die Möglichkeit der Gabe von Bortezomib über 8 Zyklen hinaus die Relevanz der Studie nicht infrage stellt. Diese Unsicherheit wird jedoch bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt und führt zu einer Einschränkung bei der Aussagesicherheit.

Reduzierte Dexamethason-Dosis bei Patientinnen und Patienten > 75 Jahre

In der Studie MM-007 wurde Dexamethason für Patientinnen und Patienten im Alter von > 75 Jahren in einer Dosis von 10 mg/Tag statt 20 mg/Tag gegeben. Diese Dosis steht im Einklang mit der Fachinformation für Pomalidomid, sie lässt sich aber nicht aus der Fachinformation für Bortezomib ableiten.

Die reduzierte Dosis des Dexamethasons betrifft 16,4 % der Patientinnen und Patienten des Bortezomib + Dexamethason-Arms. Anhand der vorliegenden Ergebnisse lässt sich die Auswirkung der Abweichung von der empfohlenen Dexamethason-Dosis auf das Gesamtergebnis der Dossierbewertung nicht abschätzen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die

reduzierte Dexamethason-Dosis die Interpretierbarkeit der Studie zwar verringert, aber nicht gänzlich infrage stellt.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie MM-007 als niedrig, das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller Endpunkte außer dem Gesamtüberleben als hoch eingestuft.

Grund hierfür ist zum einen die fehlende Verblindung, zum anderen die unterschiedlich langen Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen. Für einige Endpunkte liegen zudem unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente) besteht zudem eine eingeschränkte Ergebnissicherheit wegen potenziell konkurrierender Ereignisse.

Die Aussagesicherheit der Studie ist zudem wegen der beschriebenen Unsicherheit aufgrund der Bortezomib-Anwendung und der reduzierten Dexamethason-Dosis im Vergleichsarm verringert. Dies führt dazu, dass anhand der Studie MM-007 maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden können. Endpunktspezifisch kann diese Bewertung abweichen.

Ergebnisse

Mortalität – Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität – Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QOL-MY20 – Symptomskalen)

Die Endpunkte der Symptomatik wurden mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QOL-MY20 erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrachtet.

Für den Endpunkt Verstopfung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason. Der Unterschied ist allerdings für einen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen bzw. Zusatznutzen von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein geringerer Nutzen bzw. Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Diarrhö, Krankheitssymptome und Nebenwirkungen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich

jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC-QLQ-C30- und QLQ-MY20-Funktionsskalen

Die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrachtet.

Für die Endpunkte physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, Zukunftsperspektiven und Körperbild zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus und soziale Funktion zeigt sich ebenfalls jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Internationales-Staging-System(ISS)-Stadium. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium I oder II kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium III ergibt sich hingegen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason.

Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit > 1 Regime kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten mit 1 Regime ergibt sich hingegen ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pomalidomid + Bortezomib +

Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Für den Endpunkt periphere Neuropathie (SMQ, UE) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt venöses thromboembolisches Ereignis (SMQ, UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason.

Für den Endpunkt Neutropenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grade ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason. Für den Endpunkt ist trotz des hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Aussagesicherheit gegeben, da ein Effekt in der vorliegenden Größenordnung nicht allein durch unterschiedliche Beobachtungsdauern in den Behandlungsarmen zu erklären ist. Zudem tritt der Effekt bereits früh im Studienverlauf auf. Daher wird für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason abgeleitet.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Pomalidomid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis der Gesamtpopulation ausschließlich negative Effekte von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit (Anhaltspunkte oder Hinweis) und unterschiedlichen Ausmaßes (gering bis erheblich) bei mehreren Endpunkten zu Nebenwirkungen, die der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zuzuordnen sind.

Für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich ein positiver Effekt für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium III (Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen im EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen, globaler Gesundheitsstatus) und ein negativer Effekt für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit 1 vorangegangenem Myelom-Therapieregime (Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen geringen Ausmaßes im EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen, soziale Funktion).

Die negativen Effekte durch die Nebenwirkungen überwiegen für die Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium III dabei den positiven Effekt im globalen Gesundheitsstatus. Daraus ergibt sich insgesamt ein geringerer Nutzen für die Gesamtpopulation. Dabei wird bei der Ableitung die Aussagesicherheit der übergeordneten Endpunkte der Nebenwirkungen (SUEs und schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) berücksichtigt und ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen abgeleitet.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben, einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pomalidomid.

Tabelle 3: Pomalidomid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason 	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben.

Für die vorliegende Bewertung ergibt sich 1 Fragestellung, für die der G-BA die in Tabelle 4 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pomalidomid

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU wählt Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Bortezomib + Dexamethason) als Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pomalidomid (Stand zum 02.04.2019)
- bibliografische Recherche zu Pomalidomid (letzte Suche am 02.04.2019)
- Suche in Studienregistern zu Pomalidomid (letzte Suche am 02.04.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pomalidomid (letzte Suche am 18.06.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
MM-007	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
MM-007	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit multiplem Myelom mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1–3 Vortherapien, darunter Lenalidomid für ≥ 2 konsekutive Zyklen, ▪ Krankheitsprogression während oder nach der letzten Vorbehandlung ▪ ECOG-PS ≤ 2 	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason (N = 281) Bortezomib + Dexamethason (N = 278)	Screening: ≤ 28 Tage vor Randomisierung Behandlung: bis Tod, Krankheitsprogression, inakzeptable Toxizität, Rücknahme der Einwilligungserklärung Beobachtung ^{b, c} : endpunktspezifisch, maximal bis Studienende	133 Zentren in Europa, Israel, Japan, Kanada, Russland, Türkei, USA 01/2013–laufend 1. Datenschnitt: 26.10.2017 2. Datenschnitt: 15.09.2018	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: mindestens 5 Jahre ab Randomisierung des letzten Studienteilnehmers</p> <p>c: Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 9 beschrieben.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie	Intervention	Vergleich
MM-007	Pomalidomid 4 mg oral an Tag 1 bis 14 + Bortezomib 1,3 mg/m ² Körperoberfläche i. v. ^a oder s. c. ▪ Zyklus 1–8: an Tag 1, 4, 8, 11 ▪ ab Zyklus 9: an Tag 1, 8 + Dexamethason 20 mg (≤ 75 Jahre) oder 10 mg (> 75 Jahre) oral. ▪ Zyklus 1–8: an Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 ▪ ab Zyklus 9: an Tag 1, 2, 8, 9 Zykluslänge: 21 Tage	Bortezomib 1,3 mg/m ² Körperoberfläche i. v. ^a oder s. c. ▪ Zyklus 1–8: an Tag 1, 4, 8, 11 ▪ ab Zyklus 9: an Tag 1, 8 + Dexamethason 20 mg (≤ 75 Jahre) oder 10 mg (> 75 Jahre) oral ▪ Zyklus 1–8: an Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 ▪ ab Zyklus 9: an Tag 1, 2, 8, 9 Zykluslänge: 21 Tage
Therapieanpassungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pomalidomid, Bortezomib: Dosisreduktionen gemäß der jeweiligen Fachinformation sowie Aussetzen der Behandlung und Therapieabbruch^b erlaubt ▪ Dexamethason: Dosisreduktionen gemäß Fachinformation von Pomalidomid sowie Aussetzen der Behandlung und Therapieabbruch erlaubt 		
Vorbereitung Erforderlich: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 bis 3 Myelom-Vortherapien (darunter Lenalidomid für ≥ 2 konsekutive Zyklen)^c Nicht erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 14 Tage vor Studienbeginn: Plasmapherese, aufwendige Operation (ausgenommen Kyphoplastie), Strahlentherapie^d, jegliche systemische Myelomtherapie ▪ 3 Wochen vor Studienbeginn: ≥ 10 mg/Tag Prednison oder äquivalentes Steroid Begleitbehandlung Erforderlich: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Thromboseprophylaxe^e mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure, niedermolekularem Heparin oder äquivalenter Medikation Erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Herpes-Zoster-Prophylaxe für alle Patientinnen und Patienten unter Bortezomib-Therapie, z. B. Aciclovir oral oder äquivalente antivirale Medikation entsprechend institutioneller Leitlinien ▪ zur Behandlung myelom- bzw. myelomtherapieassoziiierter Komplikationen jeweils nach Ermessen der Prüferin oder des Prüfers: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Antibiotika, Analgetika, Antihistaminika ▫ Thrombozyten-, Erythrozyten- und gefrorene Frischplasmatransfusionen ▫ Bisphosphonate sowie hämatopoetische Wachstumsfaktoren ▪ Strahlentherapie bei pathologischen Frakturen oder zur Behandlung von Knochenschmerzen ▪ inhalierte, örtlich begrenzte, intranasale Kortikosteroide oder lokale Steroidinjektionen ▪ nur bei medizinischer Notwendigkeit: QTc-Zeit verlängernde Medikamente Nicht erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Myelomtherapien ▪ chronischer Steroidgebrauch (ausgenommen Studienmedikation Dexamethason) und jegliche Immunsuppressiva 		

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

<p>a: Die Studie wurde mit Bortezomib i. v. begonnen; dies betraf 15 vs. 20 Patientinnen und Patienten. Aufgrund der geringeren Neurotoxizität von Bortezomib bei s. c. Gabe wurde im Studienverlauf in beiden Armen auf Bortezomib s. c. umgestellt.</p> <p>b: Bei Abbruch der Behandlung mit Pomalidomid im Interventionsarm bzw. Bortezomib im Vergleichsarm musste die gesamte Studienbehandlung beendet werden.</p> <p>c: Eine bortezomibhaltige Vortherapie bei Anwendung des 2-wöchentlichen Dosierungsschemas in einer Dosierung von 1,3 mg/m² war nur erlaubt, wenn es unter der Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Dosis nicht zu einer Progression der Erkrankung gekommen war.</p> <p>d: ausgenommen lokale Therapie von myelomassozierten Knochenläsionen</p> <p>e: im Pomalidomid-Arm bei allen Patientinnen und Patienten, im Bortezomib-Arm bei Patientinnen und Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose oder Lungenembolie in der Vorgeschichte; bei allen anderen Patientinnen und Patienten im Bortezomib-Arm nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes erlaubt</p> <p>i. v.: intravenös; s. c. subkutan; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; QTc: frequenzkorrigiertes QT-Intervall; vs.: versus</p>
--

Studiencharakteristika

Die Studie MM-007 ist eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason. Die Studie ist laufend und wird an 133 Zentren in Europa, Israel, Japan, Kanada, Russland, Türkei, USA durchgeführt. Die Rekrutierung erfolgte vom 07.01.2013 bis zum 15.05.2017.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit multiplem Myelom nach 1 bis 3 Vortherapien – darunter Lenalidomid für ≥ 2 konsekutive Zyklen –, die eine Krankheitsprogression während oder nach der letzten Vorbehandlung hatten. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem im Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0, 1 oder 2 sein. Eine vorherige Stammzelltransplantation oder die Nichteignung für eine Stammzelltransplantation war kein Einschlusskriterium. Laut Fachinformation von Bortezomib [3] ist eine vorherige Stammzelltransplantation oder die Nichteignung jedoch eine Voraussetzung für den Beginn einer Behandlung mit Bortezomib + Dexamethason. In der Studie MM-007 hatten etwa 42 % der Patientinnen und Patienten keine vorherige Stammzelltransplantation. Es wird aufgrund des Therapiealgorithmus in den Leitlinien (z. B. [4,5]) davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation für diese Patientinnen und Patienten nicht indiziert war.

Die Patientinnen und Patienten wurden stratifiziert nach Alter (≤ 75 vs. > 75 Jahre), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime (1 vs. > 1) und Beta-2-Mikroglobulinspiegel bei Screening ($< 3,5$ mg/l vs. $\geq 3,5$ bis $\leq 5,5$ mg/l vs. $> 5,5$ mg/l) im Verhältnis von 1:1 randomisiert den beiden Behandlungsarmen zugeteilt: 281 Patientinnen und Patienten in den Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason-Arm und 278 Patientinnen und Patienten in den Bortezomib + Dexamethason-Arm.

Die Studienbehandlung (siehe Tabelle 7) entspricht weitgehend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation für Pomalidomid [6], Bortezomib [3] und Dexamethason, z. B. [7]. Die

wichtigste Abweichung liegt im Bortezomib + Dexamethason-Arm vor, da die Behandlung mit Bortezomib nicht nach der in der Fachinformation für Bortezomib empfohlenen maximalen Anzahl von 8 Zyklen beendet wurde. Darüber hinaus erhielten im Bortezomib + Dexamethason-Arm die Patientinnen und Patienten im Alter von > 75 Jahren 10 mg/Tag Dexamethason und nicht die in der Fachinformation für Bortezomib empfohlenen 20 mg/Tag (siehe unten bei Unsicherheiten der Studie).

Die Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation wurde unter anderem beim Eintritt einer Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität beendet. Antimyelotische Folgebehandlungen durften erst nach Eintritt einer Progression gegeben werden. Der Wechsel vom Kontroll- in den Interventionsarm (Treatment Switching im Sinne von [8]) war nicht als Studienmaßnahme vorgesehen.

Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Datenschnitte

Es liegen Auswertungen zu 2 Datenschnitten vor. Der 1. Datenschnitt war präspezifiziert für das PFS beim Erreichen von 320 Ereignissen (Progress oder Tod) und erfolgte am 26.10.2017. Der 2. Datenschnitt war nicht präspezifiziert und erfolgte am 15.09.2018 für das Gesamtüberleben auf Anforderung der Europäischen Arzneimittel-Agentur im Rahmen der Zulassungserweiterung von Pomalidomid. Die finale Analyse soll nach dem Eintritt von 379 Todesfällen durchgeführt werden; dies wird laut pU voraussichtlich im April 2022 sein.

Der pU legt für den 1. Datenschnitt Auswertungen zu allen patientenrelevanten Endpunkten vor, während er für den 2. Datenschnitt nur Auswertungen zum Gesamtüberleben und zu den Nebenwirkungen vorlegt. Um die vorliegenden Daten vollständig zu nutzen, werden für das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen die Ergebnisse des 2. Datenschnitts und für die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität die Ergebnisse des 1. Datenschnitts herangezogen.

Unsicherheiten der Studie MM-007

Anzahl Zyklen Bortezomib

Gemäß der Fachinformation von Bortezomib [3] können vorbehandelte Patientinnen und Patienten, die nach 4 Behandlungszyklen mit Bortezomib + Dexamethason ein Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung erreichen, die gleiche Kombination für maximal 4 weitere Behandlungszyklen erhalten. Im Kontrollarm der Studie MM-007 war die Therapie mit Bortezomib + Dexamethason länger als 8 Zyklen möglich. Diese Möglichkeit wurde für 39,6 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm der Studie MM-007 genutzt. Die Verteilung der Anzahl der Zyklen der Bortezomib-Therapie für diese Patientinnen und Patienten ist in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Verteilung der Bortezomib-Zyklen im Kontrollarm der Studie MM-007 bei Patientinnen und Patienten, die mehr als 8 Zyklen erhalten haben

Anzahl Bortezomib-Zyklen (pro Intervall)	n (%) N = 270	Anzahl Bortezomib-Zyklen (kumulativ)	n (%) N = 270
9 bis 12	30 (11,1)	≥ 9	107 (39,6) ^a
13 bis 16	24 (8,9)	≥ 13	77 (28,5) ^a
17 bis 20	12 (4,4)	≥ 17	53 (19,6) ^a
21 bis 24	7 (2,6)	≥ 21	41 (15,2) ^a
25 bis 28	8 (3,0)	≥ 25	34 (12,6) ^a
29 bis 32	6 (2,2)	≥ 29	26 (9,6) ^a
33 bis 36	2 (0,7)	≥ 33	20 (7,4) ^a
> 36	18 (6,7)	> 36	18 (6,7)

a: eigene Berechnung
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit entsprechender Anzahl Zyklen; N: Anzahl behandelter Patientinnen und Patienten

Der pU erläutert die Anzahl der Zyklen im Bortezomib + Dexamethason-Arm und gibt dabei an, dass die Studie MM-007 ursprünglich nur als US-Studie geplant worden sei. Dabei sei die Behandlung im Bortezomib + Dexamethason-Arm gemäß der US-Produktinformation von Bortezomib [9] durchgeführt worden, die eine Behandlung über 8 Zyklen hinaus ermöglicht. Dieses Therapieregime entspreche auch dem Therapieregime in der Studie ENDEAVOR [10], die für die frühe Nutzenbewertung von Carfilzomib herangezogen wurde. Der pU legt jedoch keine Informationen dazu vor, wie sich eine solche verlängerte Bortezomib-Gabe auf die Effekte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auswirkt.

Anhand der Angaben im Dossier ist der Einfluss der Bortezomib-Gaben über 8 Zyklen hinaus letztlich unklar. Der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) lassen sich keine Angaben zur Dauer einer Bortezomib-Therapie entnehmen, es wird empfohlen, die Patientinnen und Patienten bis 2 Zyklen nach dem besten Ansprechen zu behandeln [5].

Dennoch wird davon ausgegangen, dass die Möglichkeit der Gabe von Bortezomib über 8 Zyklen hinaus die Relevanz der Studie nicht infrage stellt. Die beschriebenen Unsicherheiten werden jedoch bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt und führen zu einer Einschränkung bei der Aussagesicherheit (siehe Abschnitt 2.4.2).

Reduzierte Dexamethason-Dosis bei Patientinnen und Patienten > 75 Jahre

In der Studie MM-007 wurde Dexamethason für Patientinnen und Patienten im Alter von > 75 Jahren in einer Dosis von 10 mg/Tag statt 20 mg/Tag gegeben. Diese Dosis steht im Einklang mit der Fachinformation für Pomalidomid [6], sie lässt sich aber nicht aus der Fachinformation für Bortezomib [3] ableiten. Gemäß der Fachinformation für Bortezomib beträgt die Dosis des Dexamethasons 20 mg/Tag auch für Patientinnen und Patienten im Alter

von > 75 Jahren. Aus der Fachinformation für Dexamethason (z. B. [7]) lässt sich weder die Behandlung des multiplen Myeloms noch die in der Studie MM-007 vorgenommene Dosisreduktion ableiten.

Die reduzierte Dosis des Dexamethasons betrifft 16,4 % der Patientinnen und Patienten des Bortezomib + Dexamethason-Arms. Anhand der vorliegenden Ergebnisse lässt sich die Auswirkung der Abweichung von der empfohlenen Dexamethason-Dosis auf das Gesamtergebnis der Dossierbewertung nicht abschätzen. Es wird in der vorliegenden Situation jedoch davon ausgegangen, dass die reduzierte Dexamethason-Dosis die Interpretierbarkeit der Studie nicht gänzlich infrage stellt; sie ist aber ein weiterer Gesichtspunkt, der die Aussagesicherheit der Studie MM-007 verringert.

Geplante Dauer der Studie MM-007

Tabelle 9 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
MM-007	
Mortalität Gesamtüberleben	alle 3 Monate beginnend 28 Tage nach der letzten Dosis Studienmedikation für mindestens 5 Jahre nach der Randomisierung der letzten Patientin oder des letzten Patienten
Morbidität Symptomatik (EORTC-QLQ-C30- und EORTC-QLQ-MY20-Symptomskalen)	keine Erhebung nach der letzten Dosis Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30- und EORTC-QLQ-MY20-Funktionsskalen)	keine Erhebung nach der letzten Dosis Studienmedikation
Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ^a	bis mindestens 28 Tage nach der letzten Dosis Studienmedikation
a: Bei Patientinnen und Patienten in der PFS-Follow-up-Phase wurden nur studien- / protokollbezogene unerwünschte Ereignisse erfasst. EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-MY20: myelomspezifisches Modul zum EORTC QLQ-C30; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus	

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist die Nachbeobachtung bis zum Studienende (mindestens 5 Jahre nach der Randomisierung der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten) geplant. Die

Beobachtungszeiten für die Endpunkte zur Morbidität zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen sind hingegen systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 28 Tage für die Nebenwirkungen) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum beziehungsweise die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie Charakteristika Kategorie	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason	Bortezomib + Dexamethason
MM-007	N ^a = 281	N ^a = 278
Alter [Jahre], MW (SD)	66 (10)	66 (10)
Geschlecht [w / m], %	45 / 55	47 / 53
Ethnie, n (%)		
asiatisch	14 (5,0)	8 (2,9)
schwarz oder afroamerikanisch	8 (2,8)	13 (4,7)
weiß	237 (84,3)	234 (84,2)
nicht erhoben oder berichtet	19 (6,8)	20 (7,2)
andere	3 (1,1)	3 (1,1)
ECOG-PS, n (%)		
0	149 (53,0)	137 (49,3)
1	121 (43,1)	119 (42,8)
2	11 (3,9)	22 (7,9)
Myelomtyp (Schwerkettentyp) ^b , n (%)		
IgA	58 (20,6)	56 (20,1)
IgD	0 (0)	0 (0)
IgE	0 (0)	0 (0)
IgG	193 (68,7)	185 (66,5)
IgM	2 (0,7)	0 (0)
nicht detektiert	25 (8,9)	28 (10,1)
fehlend	3 (1,1)	9 (3,2)
ISS-Stadium bei Studienbeginn, n (%)		
I	149 (53,0)	138 (49,6)
II	85 (30,2)	90 (32,4)
III	47 (16,7)	50 (18,0)
zytogenetische Risikogruppe		
High Risk	61 (21,7)	49 (17,6)
Non-high Risk	137 (48,8)	132 (47,5)
fehlend oder nicht bestimmbar	83 (29,5)	97 (34,9)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], Median [Minimum, Maximum]	4,0 [0,2; 25,9]	4,3 [0,4; 21,8]
Anzahl vorausgegangene Myelom- Therapieregime, n (%)		
1	98 (34,9)	95 (34,2)
2	118 (42,0)	107 (38,5)
3	64 (22,8)	75 (27,0)
> 3	1 (0,4)	1 (0,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
 Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason	Bortezomib + Dexamethason
MM-007	N ^a = 281	N ^a = 278
vorausgegangene Myelomtherapien, n (%)		
systemische Therapie	281 (100,0)	278 (100,0)
Lenalidomid	281 (100,0)	278 (100,0)
Bortezomib	201 (71,5)	203 (73,0)
Stammzelltransplantation	161 (57,3)	163 (58,6)
Bestrahlung	63 (22,4)	61 (21,9)
Operation	17 (6,0)	22 (7,9)
Therapierefraktärität ^c , n (%)		
auf Lenalidomid	200 (71,2)	191 (68,7)
auf Bortezomib	24 (8,5)	32 (11,5)
Refraktärität auf Lenalidomid im letzten vorausgegangenen Antimyelom-Therapieregime	178 (63,3)	167 (60,1)
Therapieabbruch ^d , n (%)	224 (79,7)	251 (90,3)
Studienabbruch ^d , n (%)	134 (47,7)	151 (54,3)
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b: Typenbestimmung basiert auf immunglobuliner Immundefixation im Serum (falls verfügbar) oder im Urin, falls Serum nicht verfügbar war. c: Refraktärität ist definiert als das Nichterreichen eines minimalen Ansprechens bzw. das Fortschreiten der Erkrankung unter Therapie oder die Progression innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Dosis. Refraktärität auf ein Arzneimittel bezieht sich auf die Refraktärität bei der letzten Gabe des entsprechenden Arzneimittels. d: 2. Datenschnitt vom 15.09.2018 ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IgX: Immunglobulin X; ISS: internationales Staging-System; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika in den beiden Behandlungsarmen sind weitgehend ausgeglichen.

Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 66 Jahre alt. Der Frauenanteil betrug etwa 46 %. Der Großteil der Patientinnen und Patienten war weiß und gemäß ECOG-PS in einem guten Allgemeinzustand. Etwa 80 % der Patientinnen und Patienten waren bei Studienbeginn im Internationales-Staging-System(ISS)-Stadium von I oder II und etwa 20 % in der hochrisikozytogenetischen Risikogruppe. Knapp 60 % der Patientinnen und Patienten waren vor Studieneinschluss mit einer Stammzelltransplantation behandelt worden. Etwa 72 % der Patientinnen und Patienten waren mit Bortezomib vorbehandelt. Eine Refraktärität auf Bortezomib bestand bei etwa 10 % der Patientinnen und Patienten (siehe Abschnitt 2.7.4.1).

Beim 2. Datenschnitt hatten 79,7 % der Patientinnen und Patienten des Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason-Arms und 90,3 % der Patientinnen und Patienten des Bortezomib + Dexamethason-Arms die Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation abgebrochen. Für den Abbruch der Studienteilnahme betragen die entsprechenden Zahlen 47,7 vs. 54,3 %.

Beobachtungs- und Behandlungsdauer in der Studie MM-007

Tabelle 11 zeigt die mediane und mittlere Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane und mittlere Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 11: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason	Bortezomib + Dexamethason
MM-007	N = 281	N = 278
Behandlungsdauer [Monate] ^a		
1. Datenschnitt (26.10.2017)		
Median [Min; Max]	8,8 [0,3; 43,1] ^b	4,9 [0,1; 37,8] ^b
Mittelwert (SD)	10,6 (7,7) ^b	6,8 (6,4) ^b
2. Datenschnitt (15.09.2018)		
Median [Min; Max]	9,5 [0,3; 53,6] ^b	4,9 [0,1; 48,5] ^b
Mittelwert (SD)	13,3 (10,7) ^b	7,9 (8,5) ^b
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
1. Datenschnitt (26.10.2017)		
Median [Min; Max]	16,2 [0,1; 57,4]	15,7 [0,0; 53,7]
Mittelwert (SD)	17,3 (9,0)	16,4 (9,4)
2. Datenschnitt (15.09.2018)		
Median [Min; Max]	21,6 [0,1; 62,9]	20,5 [0,0; 64,4]
Mittelwert (SD)	21,0 (12,3)	19,9 (12,6)
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität ^c	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
1. Datenschnitt (26.10.2017)		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	11,2 ^b (k. A.)	7,4 ^b (k. A.)
2. Datenschnitt (15.09.2018)		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	13,9 ^b (k. A.)	8,5 ^b (k. A.)
a: Die Werte zur Behandlungsdauer basieren auf den Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (278 vs. 270 Patientinnen und Patienten).		
b: eigene Berechnung		
c: Diese Angaben liegen weder für den 1. noch für den 2. Datenschnitt vor.		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Zum 2. Datenschnitt betrug die mediane Behandlungsdauer 9,5 Monate im Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason-Arm und 4,9 Monate im Bortezomib + Dexamethason-Arm. Dieser Unterschied spiegelt sich nicht in der medianen Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben (21,6 vs. 20,5 Monate) wider.

Die mittlere Beobachtungsdauer für die Nebenwirkungen war etwas länger als die mittlere Behandlungsdauer.

Für die Beobachtungsdauer der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen im Dossier des pU keine Angaben vor.

Folgebehandlung des multiplen Myeloms in der Studie MM-007

Tabelle 12 zeigt die Folgebehandlung des multiplen Myeloms in der Studie MM-007.

Tabelle 12: Folgebehandlung des multiplen Myeloms ($\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie Wirkstoffklasse ^a Wirkstoff ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason N = 281	Bortezomib + Dexamethason N = 278
MM-007		
Folgetherapien (2. Datenschnitt [15.09.2018])	151 (53,7)	198 (71,2)
Kortikosteroide	113 (40,2)	172 (61,9)
Dexamethason	104 (37,0)	161 (57,9)
immunomodulierende Wirkstoffe	68 (24,2)	165 (59,4)
Pomalidomid	32 (11,4)	133 (47,8)
Lenalidomid	30 (10,7)	51 (18,3)
Thalidomid	15 (5,3)	12 (4,3)
Proteasom-Inhibitoren	78 (27,8)	94 (33,8)
Carfilzomib	47 (16,7)	52 (18,7)
Bortezomib	40 (14,2)	42 (15,1)
monoklonale Antikörper	81 (28,8)	75 (27,0)
Daratumumab	63 (22,4)	50 (18,0)
Elotuzumab	14 (5,0)	18 (6,5)
alkylierende Wirkstoffe	73 (26,0)	75 (27,0)
Cyclophosphamid	47 (16,7)	54 (19,4)
Melphalan	20 (7,1)	15 (5,4)
Bendamustin	15 (5,3)	15 (5,4)
a: WHO Drug Dictionary, Version March 2018 n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Wirkstoff; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus; WHO: World Health Organization		

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Folgebehandlung des multiplen Myeloms in der Studie MM-007 war im Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason-Arm geringer als im Bortezomib + Dexamethason-Arm. Hinsichtlich einzelner Wirkstoffe ergaben sich Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen insbesondere durch die Folgebehandlung mit Pomalidomid (11,4 % vs. 47,8 % der Patientinnen und Patienten). Der pU sieht durch den hohen Anteil an Pomalidomid als Folgetherapie im Kontrollarm das Verzerrungspotenzial für

die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben als hoch an. Pomalidomid stellt bei den Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet der vorliegenden Fragestellung aber eine zugelassene Therapieoption dar. Somit ist die Gabe von Pomalidomid als Folgetherapie nicht als Treatment Switching im Sinne von [8] anzusehen (siehe auch Abschnitt 2.7.4.2).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 13 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
MM-007	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie MM-007 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen mit den Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) und Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma 20 (QLQ-MY20)

- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit den EORTC-QLQ-C30- und QLQ-MY20-Funktionsskalen
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - periphere Neuropathie (Standardised MedDRA Query [SMQ], UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3).

Tabelle 14 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC-QLQ-C30- und QLQ-MY20-Symptomskalen)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30- und QLQ-MY20-Funktionsskalen)	SUEs	Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente)	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Periphere Neuropathie (SMQ, UE)	Weitere spezifische UEs ^a
MM-007	ja ^b	ja ^c	ja ^c	ja ^b	ja ^b	ja ^b	ja ^b	ja ^b

a: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „venöses thromboembolisches Ereignis (SMQ, UE)“; „Neutropenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grade ≥ 3])“
 b: 1. Datenschnitt (26.10.2017) und 2. Datenschnitt (15.09.2018), betrachtet wird der 2. Datenschnitt
 c: 1. Datenschnitt (26.10.2017)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MY20: myelomspezifisches Modul zum EORTC QLQ-C30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: Standardised MedDRA Query; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 15 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben ^a	Symptomatik (EORTC-QLQ-C30- und QLQ-MY20-Symptomskalen) ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30- und QLQ-MY20-Funktionsskalen) ^b	SUEs ^a	Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente) ^a	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ^a	Periphere Neuropathie (SMQ, UE) ^a	Weitere spezifische UEs ^{a, c}
MM-007	N	N	H ^{d, e}	H ^{d, e}	H ^e	H ^d	H ^{e, f}	H ^{d, e}	H ^{d, e}
a: 2. Datenschnitt: 15.09.2018 (nicht präspezifiziert, im Rahmen der Zulassungserweiterung von Pomalidomid erstellt) b: 1. Datenschnitt: 26.10.2017 (präspezifiziert), der pU hat keine Auswertung zum 2. Datenschnitt vorgelegt. c: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „venöses thromboembolisches Ereignis (SMQ, UE)“; „Neutropenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grade 3 und 4])“ d: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung e: unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen, unterschiedlich lange Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen f: eingeschränkte Ergebnissicherheit wegen konkurrierender Ereignisse (siehe Abschnitt 2.7.4.2) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MY20: myelomspezifisches Modul zum EORTC QLQ-C30; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: Standardised MedDRA Query; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus									

Das Ergebnis zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als potenziell niedrig verzerrt eingeschätzt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben aufgrund der Folgebehandlung als hoch einschätzt. Zur Diskussion der Folgebehandlung siehe Abschnitt 2.3.2.

Für die Endpunkte zur Symptomatik (EORTC-QLQ-C30- und QLQ-MY20-Symptomskalen) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30- und QLQ-MY20-Funktionsskalen) wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und potenziell informativer Zensierung als hoch eingestuft (siehe Abschnitt 2.7.4.2). Der pU stuft das Verzerrungspotenzial für diese Ergebnisse ebenfalls als hoch ein.

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund potenziell informativer Zensierung als hoch eingeschätzt. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Der pU geht allerdings zusätzlich noch von einem hohen Verzerrungspotenzial aufgrund fehlender Verblindung aus. Diese Einschätzung wird nicht geteilt (siehe Abschnitt 2.7.4.2).

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente) wird das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.7.4.2). Dies entspricht der Einschätzung des pU. Der pU geht allerdings zusätzlich noch von einer potenziell informativen Zensierung bei diesem Endpunkt aus. Diese Einschätzung wird nicht geteilt. Allerdings besteht eine eingeschränkte Ergebnissicherheit wegen potenziell konkurrierender Ereignisse (siehe Abschnitt 2.7.4.2).

Für die Ergebnisse der spezifischen UEs periphere Neuropathie (SMQ, UE), venöses thromboembolisches Ereignis (SMQ, UE), Neutropenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grade 3 und 4]) nimmt der pU keine Bewertung des Verzerrungspotenzials vor. Aufgrund der fehlenden Verblindung (UEs) und der potenziell informativen Zensierung (UEs, SUEs, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) wurde es jeweils als hoch eingeschätzt.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Für die Bewertung liegt die offene RCT MM-007 vor. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für alle Endpunkte außer dem Gesamtüberleben als hoch bewertet.

Wie in Abschnitt 2.3.2 beschrieben entsprechen der Einsatz von Bortezomib über 8 Zyklen hinaus und die Dosis des Dexamethasons bei Patientinnen und Patienten im Alter von > 75 Jahren im Vergleichsarm der Studie MM-007 nicht den Vorgaben der Fachinformation für Bortezomib [3]. Die Aussagesicherheit der Studie ist dadurch zusätzlich verringert.

Damit können anhand der Studie MM-007 maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Endpunktspezifisch kann diese Bewertung abweichen.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 16 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason mit Bortezomib + Dexamethason bei Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind in Anhang A sowie zu Subgruppenanalysen in Anhang B dargestellt. Ergebnisse zu häufigen UEs sind in Anhang C dargestellt.

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
MM-007					
Mortalität (2. Datenschnitt [15.09.2018])					
Gesamtüberleben	281	40,5 [29,8; n. b.] 116 (41,3)	278	30,5 [24,6; 35,9] 126 (45,3)	0,91 [0,70; 1,18]; 0,476 ^a
Morbidität (1. Datenschnitt [26.10.2017])					
Symptomatik (EORTC-QLQ-C30-Symptomskalen)^b					
Fatigue	240 ^c	1,6 [1,4; 2,1] 204 (85,0)	209 ^c	1,7 [1,4; 2,1] 156 (74,6)	1,13 [0,92; 1,40]; 0,241 ^d
Übelkeit und Erbrechen	240 ^c	10,6 [7,2; 14,8] 111 (46,3)	209 ^c	13,9 [11,0; n. b.] 76 (36,4)	1,05 [0,78; 1,41]; 0,733 ^d
Schmerz	240 ^c	3,6 [2,9; 5,7] 157 (65,4)	209 ^c	3,4 [2,8; 5,1] 120 (57,4)	0,97 [0,76; 1,23]; 0,782 ^d
Dyspnoe	240 ^c	3,5 [2,8; 4,2] 156 (65,0)	209 ^c	3,5 [2,9; 4,9] 111 (53,1)	1,14 [0,89; 1,45]; 0,310 ^d
Schlaflosigkeit	240 ^c	4,5 [3,3; 6,1] 144 (60,0)	209 ^c	3,5 [2,8; 5,6] 113 (54,1)	0,94 [0,73; 1,20]; 0,598 ^d
Appetitlosigkeit	239 ^c	4,8 [3,8; 6,0] 144 (60,3)	209 ^c	6,5 [4,5; 9,3] 94 (45,0)	1,21 [0,93; 1,58]; 0,152 ^d
Verstopfung	240 ^c	2,9 [2,2; 4,3] 154 (64,2)	209 ^c	3,7 [2,8; 5,4] 108 (51,7)	1,32 [1,03; 1,69]; 0,030 ^d
Diarrhö	239 ^c	9,2 [6,0; 12,8] 118 (49,4)	209 ^c	6,8 [4,5; 9,9] 90 (43,1)	0,96 [0,72; 1,26]; 0,752 ^d
Symptomatik (EORTC-QLQ-MY20-Symptomskalen)^b					
Krankheitssymptome	238 ^c	7,9 [5,5; 10,2] 123 (51,7)	207 ^c	11,0 [5,4; 15,2] 88 (42,5)	1,08 [0,82; 1,42]; 0,598 ^d
Nebenwirkungen	238 ^c	3,0 [2,4; 3,6] 175 (73,5)	207 ^c	3,0 [2,7; 3,6] 129 (62,3)	1,07 [0,85; 1,35]; 0,548 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt: 26.10.2017)					
EORTC-QLQ-C30-Funktionsskalen^b					
globaler Gesundheitsstatus	240 ^c	3,1 [2,3; 4,0] 159 (66,3)	209 ^c	3,4 [2,7; 4,2] 124 (59,3)	1,17 [0,92; 1,48]; 0,206 ^d
physische Funktion	240 ^c	3,3 [2,8; 4,3] 163 (67,9)	209 ^c	3,6 [3,0; 4,8] 117 (56,0)	1,12 [0,88; 1,42]; 0,365 ^d
Rollenfunktion	240 ^c	2,8 [2,2; 3,0] 183 (76,3)	209 ^c	2,6 [2,1; 3,1] 141 (67,5)	1,00 [0,80; 1,25]; 0,987 ^d
kognitive Funktion	240 ^c	3,6 [2,8; 5,1] 156 (65,0)	209 ^c	4,9 [3,2; 8,6] 104 (49,8)	1,22 [0,95; 1,57]; 0,117 ^d
emotionale Funktion	240 ^c	4,5 [3,5; 5,5] 156 (65,0)	209 ^c	5,1 [4,0; 7,8] 108 (51,7)	1,12 [0,87; 1,43]; 0,371 ^d
soziale Funktion	240 ^c	2,8 [2,3; 3,5] 178 (74,2)	209 ^c	2,8 [2,1; 3,9] 131 (62,7)	1,12 [0,90; 1,41]; 0,313 ^d
EORTC-QLQ-MY20-Funktionsskalen^b					
Zukunftsperspektiven	238 ^c	4,9 [3,1; 7,2] 143 (60,1)	207 ^c	4,4 [3,5; 7,0] 108 (52,2)	0,98 [0,76; 1,26]; 0,861 ^d
Körperbild	238 ^c	5,0 [3,9; 8,1] 131 (55,0)	207 ^c	6,9 [4,2; 9,9] 101 (48,8)	0,98 [0,75; 1,27]; 0,854 ^d
Nebenwirkungen (2. Datenschnitt [15.09.2018])					
UEs (ergänzend dargestellt)	278 ^e	0,2 [0,1; 0,2] 278 (100,0)	270 ^e	0,3 [0,1; 0,3] 264 (97,8)	–
SUEs	278 ^e	6,3 [4,3; 10,5] 169 (60,8)	270 ^e	19,1 [6,1; n. b.] 116 (43,0)	1,28 [1,01; 1,63]; 0,039 ^f
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	278 ^e	0,8 [0,7; 1,2] 258 (92,8)	270 ^e	1,7 [1,1; 2,2] 193 (71,5)	1,56 [1,30; 1,88]; < 0,001 ^f
Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente)	278 ^e	37,3 [31,3; n. b.] 83 (29,9)	270 ^e	n. e. 52 (19,3)	1,27 [0,90; 1,80]; 0,173 ^f

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
spezifische UEs					
periphere Neuropathie (SMQ, UE)	278	4,4 [3,6; 5,9] 154 (55,4)	270	5,8 [4,4; n. b.] 117 (43,3)	1,21 [0,95; 1,54]; 0,115 ^f
venöses thromboembolisches Ereignis (SMQ, UE)	278	n. e. 32 (11,5)	270	n. e. 7 (2,6)	3,27 [1,44; 7,44]; 0,005 ^f
Neutropenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	278	18,0 [14,3; 25,6] 126 (45,3)	270	n. e. 24 (8,9)	5,27 [3,40; 8,17]; < 0,001 ^f
a: Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren Alter, Anzahl voraus- gegangener Myelom-Therapieregime und Beta-2-Mikroglobulinspiegel bei Screening b: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zur Baseline c: Es wurden Studienteilnehmer berücksichtigt, für die ein Baselinewert und mindestens ein Post-Baselinelwert verfügbar waren (HRQoL-Evaluable-Population). d: Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert nach Score zur Baseline und den Stratifizierungsfaktoren Alter, Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime und Beta-2-Mikroglobulinspiegel bei Screening e: Safety-Population f: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifizierter Log-Rank-Test CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; HRQoL: Health Related Quality of Life; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittel- zulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten (ITT-Population); n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: Standardised MedDRA Query; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Für die Bewertung liegt die offene RCT MM-007 vor. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für alle Endpunkte außer dem Gesamtüberleben als hoch bewertet. Zudem ist die Aussagesicherheit der Studie MM-007 aufgrund der beschriebenen Unsicherheit beim Einsatz von Bortezomib und Dexamethason im Vergleichsarm reduziert (siehe Abschnitt 2.4.2). Deshalb lassen sich aus den Ergebnissen der Studie MM-007 maximal Anhaltspunkte,

beispielsweise für einen Zusatznutzen, ableiten. Endpunktspezifisch wird jedoch die Aussagesicherheit der Ergebnisse gegebenenfalls nicht herabgestuft (siehe nachfolgende Ergebnisbeschreibung).

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse einer explorativen Analyse (Adjustierung nach Folgetherapien) einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet. Wie in Abschnitt 2.7.4.2 gezeigt, sind diese Ergebnisse nicht verwertbar.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QOL-MY20 – Symptomskalen)

Die Endpunkte der Symptomatik wurden mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrachtet.

Für den Endpunkt Verstopfung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason. Der Unterschied ist allerdings für einen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen bzw. Zusatznutzen von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein geringerer Nutzen bzw. Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Diarrhö, Krankheitssymptome und Nebenwirkungen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Diese Einschätzungen entsprechen den Einschätzungen des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrachtet.

Physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, Zukunftsperspektiven und Körperbild

Für die Endpunkte physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, Zukunftsperspektiven und Körperbild zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Diese Einschätzung entspricht der Einschätzung des pU.

Globaler Gesundheitsstatus und soziale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus und soziale Funktion zeigt sich ebenfalls jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal ISS-Stadium (siehe Abschnitt 2.4.4). Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium I oder II kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium III ergibt sich hingegen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason.

Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime (siehe Abschnitt 2.4.4). Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit > 1 Regime kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten mit 1 Regime ergibt sich hingegen ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der keinen unterschiedlichen Zusatznutzen für verschiedene Subgruppen ableitet und daher für beide Endpunkte keinen Hinweis auf einen Zusatznutzen sieht.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason.

Diese Einschätzung weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Rate Ratio keinen Hinweis auf einen größeren oder geringeren Nutzen ableitet.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason.

Diese Einschätzung weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen ableitet.

Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Diese Einschätzung entspricht der Einschätzung des pU.

Spezifische UEs

Periphere Neuropathie (SMQ, UE)

Für den Endpunkt periphere Neuropathie (SMQ, UE) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Diese Einschätzung entspricht der Einschätzung des pU.

Venöses thromboembolisches Ereignis (SMQ, UE)

Für den Endpunkt venöses thromboembolisches Ereignis (SMQ, UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason.

Diese Einschätzung weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen ableitet.

Neutropenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grade ≥ 3])

Für den Endpunkt Neutropenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grade ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason. Für den Endpunkt ist trotz des hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Aussagesicherheit gegeben, da ein Effekt in der vorliegenden Größenordnung nicht allein durch unterschiedliche Beobachtungsdauern in den Behandlungsarmen zu erklären ist. Zudem tritt der Effekt bereits

früh im Studienverlauf auf. Daher wird für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason abgeleitet.

Diese Einschätzung stimmt im Wesentlichen mit der Einschätzung des pU überein, der einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen ableitet.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (≤ 75 Jahre vs. > 75 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Ethnie (weiß vs. nicht weiß)
- Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime (1 vs. > 1)
- ISS-Stadium (I vs. II vs. III)
- vorausgegangene Stammzelltransplantation (ja vs. nein)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen der Nebenwirkungen sind nicht interpretierbar, da sie nicht auf Basis von Ereigniszeitanalysen erstellt wurden. Damit können Effektmodifikationen für die Nebenwirkungen nicht bewertet werden.

Tabelle 17 fasst die Subgruppenergebnisse von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason zusammen.

Tabelle 17: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich:
 Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason	
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
MM-007						
Morbidität (1.Datenschnitt [26.10.2017])						
EORTC-QLQ-C30-Funktionsskalen^c						
<i>globaler Gesundheitsstatus</i>						
<i>ISS-Stadium</i>						
<i>I</i>	128	2,4 [2,1; 3,3] 92 (71,9)	109	3,6 [2,8; 5,0] 66 (60,6)	1,19 [0,87; 1,64]	0,278
<i>II</i>	74	2,8 [1,6; 5,6] 48 (64,9)	67	3,3 [2,1; n. b.] 35 (52,2)	1,11 [0,72; 1,71]	0,647
<i>III</i>	38	5,3 [3,8; n. b.] 19 (50,0)	33	1,5 [0,9; 4,2] 23 (69,7)	0,47 [0,26; 0,87]	0,015
<i>Gesamt</i>					<i>Interaktion:</i>	0,027 ^e
<i>globaler Gesundheitsstatus</i>						
<i>ISS-Stadium</i>						
<i>I oder II^d</i>	202	k. A. 140 (69,3)	176	k. A. 101 (57,4)	1,16 [0,90; 1,50]	0,251
<i>III</i>	38	5,3 [3,8; n. b.] 19 (50,0)	33	1,5 [0,9; 4,2] 23 (69,7)	0,47 [0,26; 0,87]	0,015
<i>Gesamt I oder II vs. III</i>					<i>Interaktion:</i>	0,007 ^d
<i>soziale Funktion</i>						
<i>Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime</i>						
<i>1</i>	86	2,8 [2,2; 4,7] 69 (80,2)	71	5,5 [2,8; 13,0] 37 (52,1)	1,63 [1,09; 2,43];	0,016
<i>> 1</i>	154	2,8 [2,2; 3,7] 109 (70,8)	138	2,2 [1,6; 3,0] 94 (68,1)	0,88 [0,66; 1,16];	0,351
<i>Gesamt</i>					<i>Interaktion:</i>	0,012 ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

<p>a: Es wurden Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer berücksichtigt, für die ein Baselinewert und mindestens ein Post-Baselinerwert verfügbar waren (HRQoL-Evaluable-Population).</p> <p>b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsarm und Score zur Baseline als Kovariaten, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren Alter, Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime und Beta-2-Mikroglobulinspiegel bei Screening.</p> <p>c: Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zur Baseline</p> <p>d: eigene Berechnung: metaanalytische Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse für ISS-Stadium I und II (Modell mit festem Effekt)</p> <p>e: Cox-Modell mit Termen für die Subgruppe, die Behandlungsgruppe und die Subgruppen-Behandlungs-Interaktion</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; HRQoL: Health Related Quality of Life; ISS: internationales Staging-System; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>
--

EORTC-QLQ-C30-Funktionsskalen

Globaler Gesundheitsstatus

Für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus ergibt sich eine Effektmodifikation (Interaktionstest: $p = 0,027$) durch das Merkmal ISS-Stadium mit den Subgruppen I, II und III. In der vorliegenden Datensituation wurden die Subgruppen mit homogenen Effekten (ISS-Stadium I und II) aufgrund der identischen Studie mit einem Modell mit festem Effekt aggregiert (siehe Abbildung 31 in Anhang B). Der Interaktionstest zwischen den Subgruppenergebnissen durch das Merkmal ISS-Stadium (aggregierte Subgruppe aus ISS-Stadium I und II vs. ISS-Stadium III) ergibt einen p-Wert von 0,007.

Für die aggregierte Subgruppe aus ISS-Stadium von I oder II zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium von III zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium I oder II kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium III ergibt sich hingegen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason.

Dies weicht vom pU ab, der keinen unterschiedlichen Zusatznutzen für verschiedene Subgruppen ableitet.

Soziale Funktion

Für den Endpunkt soziale Funktion ergibt sich eine Effektmodifikation durch die Anzahl der vorausgegangenen Myelom-Therapieregime. Für die Subgruppe mit > 1 vorausgegangenen Therapieregime zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungsarmen. Für Patientinnen und Patienten, die mit 1 vorausgegangenem Therapieregime behandelt worden waren, liegt hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vor. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit > 1 Regime kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten mit 1 Regime ergibt sich hingegen ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason.

Dies weicht vom pU ab, der keinen unterschiedlichen Zusatznutzen für verschiedene Subgruppen ableitet.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [11].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Verstopfung

Im Dossier liegen keine Informationen zur Zuordnung der Schweregradkategorie für den Endpunkt Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) vor. Daher wird der Endpunkt Verstopfung der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Spezifisches UE venöses thromboembolisches Ereignis (SMQ, UE)

Das spezifische UE venöses thromboembolisches Ereignis (SMQ, UE) wird der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da das Ereignis bei > 50 % der betroffenen Patientinnen und Patienten schwerwiegend / schwer (CTCAE-Grad ≥ 3) war.

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	40,5 vs. 30,5 HR: 0,91 [0,70; 1,18] p = 0,476	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen), Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte		
Fatigue	1,6 vs. 1,7 HR: 1,13 [0,92; 1,40] p = 0,241	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	10,6 vs. 13,9 HR: 1,05 [0,78; 1,41] p = 0,733	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz	3,6 vs. 3,4 HR: 0,97 [0,76; 1,23] p = 0,782	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	3,5 vs. 3,5 HR: 1,14 [0,89; 1,45] p = 0,310	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	4,5 vs. 3,5 HR: 0,94 [0,73; 1,20] p = 0,598	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitlosigkeit	4,8 vs. 6,5 HR: 1,21 [0,93; 1,58] p = 0,152	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	2,9 vs. 3,7 HR: 1,32 [1,03; 1,69] HR: 0,76 [0,59; 0,97] ^c p = 0,030	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
Diarrhö	9,2 vs. 6,8 HR: 0,96 [0,72; 1,26] p = 0,752	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Symptomatik (EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen), Zeit bis zur Verschlechterung um \geq 10 Punkte		
Krankheitssymptome	7,9 vs. 11,0 HR: 1,08 [0,82; 1,42] p = 0,598	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen	3,0 vs. 3,0 HR: 1,07 [0,85; 1,35] p = 0,548	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen, Zeit bis zur Verschlechterung um \geq 10 Punkte		
globaler Gesundheitsstatus ISS-Stadium I oder II	k. A. vs. k. A. HR: 1,16 [0,90; 1,50] p = 0,251	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
III	5,3 vs. 1,5 HR: 0,47 [0,26; 0,87] p = 0,015 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
physische Funktion	3,3 vs. 3,6 HR: 1,12 [0,88; 1,42] p = 0,365	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	2,8 vs. 2,6 HR: 1,00 [0,80; 1,25] p = 0,987	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	3,6 vs. 4,9 HR: 1,22 [0,95; 1,57] p = 0,117	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	4,5 vs. 5,1 HR: 1,12 [0,87; 1,43] p = 0,371	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
soziale Funktion Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime 1	2,8 vs. 5,5 HR: 1,63 [1,09; 2,43] HR: 0,61 [0,41; 0,92] ^c p = 0,016 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
> 1	2,8 vs. 2,2 HR: 0,88 [0,66; 1,16] p = 0,351	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte		
Zukunftsperspektiven	4,9 vs. 4,4 HR: 0,98 [0,76; 1,26] p = 0,861	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild	5,0 vs. 6,9 HR: 0,98 [0,75; 1,27] p = 0,854	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen, Zeit bis zum 1. Ereignis		
SUEs	6,3 vs. 19,1 HR: 1,28 [1,01; 1,63] HR: 0,78 [0,61; 0,99] ^c p = 0,039 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,8 vs. 1,7 HR: 1,56 [1,30; 1,88] HR: 0,64 [0,53; 0,77] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente)	37,3 vs. n. e. HR: 1,27 [0,90; 1,80] p = 0,173	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
spezifische UEs		
periphere Neuropathie (SMQ, UE)	4,4 vs. 5,8 HR: 1,21 [0,95; 1,54] p = 0,115	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
venöses thromboembolisches Ereignis (SMQ, UE)	n. e. vs. n. e. HR: 3,27 [1,44; 7,44] HR: 0,31 [0,13; 0,69] ^c p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % Höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Neutropenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	18,0 vs. n. e. HR: 5,27 [3,40; 8,17] HR: 0,19 [0,12; 0,29] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % Höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o). c: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens d: Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ISS: internationales Staging-System; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma 20; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason

Positive Effekte	Negative Effekte
gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen, globaler Gesundheitsstatus <ul style="list-style-type: none"> ▫ ISS-Stadium = III Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen, soziale Funktion <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime = 1 Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich, darin enthalten <ul style="list-style-type: none"> ▫ Neutropenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ UEs, darin enthalten <ul style="list-style-type: none"> ▫ venöses thromboembolisches Ereignis (SMQ, UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ISS: internationales Staging-System; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; SMQ: Standardised MedDRA Query; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus	

In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis der Gesamtpopulation ausschließlich negative Effekte von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit (Anhaltspunkte oder Hinweis) und unterschiedlichen Ausmaßes (gering bis erheblich) bei mehreren Endpunkten zu Nebenwirkungen, die der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zuzuordnen sind.

Für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich ein positiver Effekt für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium III (Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen im EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen, globaler Gesundheitsstatus) und ein negativer Effekt für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit 1 vorangegangenem Myelom-Therapieregime (Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen geringen Ausmaßes im EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen, soziale Funktion).

Die negativen Effekte durch die Nebenwirkungen überwiegen für die Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium III dabei den positiven Effekt im globalen Gesundheitsstatus. Daraus ergibt sich insgesamt ein geringerer Nutzen für die Gesamtpopulation. Dabei wird bei der Ableitung die Aussagesicherheit der übergeordneten Endpunkte der Nebenwirkungen (SUEs

und schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) berücksichtigt und ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen abgeleitet.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben, einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason.

Tabelle 20 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 20: Pomalidomid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason 	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Celgene. Eine multizentrische, randomisierte offene Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Pomalidomid (POM), Bortezomib (BTZ) und niedrigdosiertem Dexamethason (LD-DEX) gegenüber Bortezomib und niedrigdosiertem Dexamethason bei Studienteilnehmern mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom (MM) [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. [Zugriff: 19.06.2019]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00008025>.

Celgene. A phase 3, multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of pomalidomide, bortezomib and low-dose dexamethasone versus bortezomib and low-dose dexamethasone in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 19.06.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000268-17.

Celgene. Safety and efficacy of pomalidomide, bortezomib and low-dose dexamethasone in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma (OPTIMISMM): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.04.2019 [Zugriff: 19.06.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01734928>.

Celgene. A phase 3, multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of pomalidomide, bortezomib and low-dose dexamethasone versus bortezomib and low-dose dexamethasone in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma: study CC-4047-MM-007; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

Celgene. A phase 3, multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of pomalidomide, bortezomib and low-dose dexamethasone versus bortezomib and low-dose dexamethasone in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma: study CC-4047-MM-007; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(6): 781-794.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt Bortezomib + Dexamethason als Vergleichstherapie. Diese Kombinations-therapie ist eine der Optionen, die der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Untersuchung des medizinischen Zusatznutzens von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason bei der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben. Die Bewertung soll laut pU unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen auf der Basis von RCTs erfolgen.

Die Fragestellung und die Ein- und Ausschlusskriterien des pU sind weitgehend sachgerecht. Es fehlt lediglich die Angabe, dass die Vergleichstherapie in zulassungskonformer Anwendung zu geben ist. Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.4.3.2 zu finden.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.7.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU besteht aus der Studie MM-007. Diese Studie ist zur Ableitung eines Zusatznutzens von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason geeignet. Die Limitationen der Studie MM-007 sind in Abschnitt 2.3.2 beschrieben.

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

2.7.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.1, 4.2.5.2, 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Der pU gibt an, dass er das Design und die Population der Studie MM-007 gemäß den CONSORT-Statements 2010 beschrieben hat. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Das Studiendesign der Studie MM-007 ist hinreichend beschrieben.

Der pU nennt in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.2) die Patientencharakteristika, mit denen die Patientenpopulation beschrieben werden soll. Diese werden nicht vollständig in der vorliegenden Nutzenbewertung wiedergegeben. Für die Beschreibung der Population der Studie MM-007 sind die Angaben zum Alter, zum Geschlecht, zur Ethnie, zum ECOG-PS, zum Myelomtyp, zum ISS-Stadium, zur zytogenetischen Risikogruppe, zur Krankheitsdauer, zur vorausgegangenen Myelomtherapie sowie zur Therapierefraktärität (siehe Tabelle 10) ausreichend. Zusätzlich wird die Anzahl der Therapie- und Studienabbrecher dargestellt.

Die potenziellen Einschränkungen durch die Anzahl der Zyklen und die reduzierte Dexamethason-Dosis im Bortezomib + Dexamethason-Arm sind in Abschnitt 2.3.2 beschrieben.

Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung refraktär auf eine vorangegangene Bortezomib-Behandlung war

Gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie MM-007 waren Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung Refraktärität auf eine Behandlung mit Bortezomib gezeigt hatte, weitgehend von der Teilnahme ausgeschlossen: Patienten mit einer Progression während der Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Dosis Bortezomib (in einem Regime mit 2-mal wöchentlicher Gabe) wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Dennoch war in der Studie MM-007 die Erkrankung bei etwa 10 % der Patientinnen und Patienten refraktär auf eine vorangegangene Bortezomib-Behandlung. Refraktärität war hierbei definiert als das Nichterreichen eines minimalen Ansprechens bzw. das Fortschreiten der Erkrankung unter Therapie oder die Progression innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Dosis. Da es sich nur um einen kleinen Anteil der eingeschlossenen Patientinnen handelt und zudem die Leitlinie der DGHO [5] eine erneute Behandlung nach Refraktärität mit der gleichen (Kombinations-)Therapie nicht ausschließt, wird davon ausgegangen, dass die Ergebnissicherheit der Studienergebnisse durch Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung auf eine vorangegangene Bortezomib refraktär war, nicht wesentlich verringert ist.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gibt der pU an, dass die Studie MM-007 unter anderem in den USA, der EU und Kanada durchgeführt wurde und keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland vorlägen, die sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirkten. Daher könne davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse auch unter Berücksichtigung der demografischen Daten und der Charakteristika der eingeschlossenen Studienteilnehmer grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien. In Modul 4 A (Abschnitt 4.4.2) gibt der pU zusätzlich an, dass die in der Studie MM-007 untersuchten Endpunkte in anderen Ländern auf gleiche Weise im therapeutischen Alltag erhoben würden, wie dies in Deutschland der Fall sei.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.7.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten und der Ergebnissicherheit befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er folgt dabei den vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Das geplante Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Die Angaben des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zur eingeschlossenen Studie befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Die Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU schätzt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie MM-007 als niedrig ein. Diese Bewertung ist sachgerecht.

Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wegen potenziell verzerrender Effekte durch Myelom-Folgetherapien als hoch einschätzt. Die Bewertung des pU ist nicht sachgerecht, da die eingesetzten Myelom-Folgetherapien in beiden Behandlungsgruppen Teil der Therapiestrategie sind. Da im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertungen nicht der reine Therapieeffekt der Prüfintervention betrachtet wird, sondern der Effekt der Therapiestrategie, die mit dem zu prüfenden Arzneimittel beginnt (im Vergleich zu einer Therapiestrategie ohne das Arzneimittel), muss die Folgebehandlung nach dem Abbruch der Studienmedikation bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden. Wie aus Tabelle 12 in Abschnitt 2.3.2 hervorgeht, sind die Folgetherapien, mit denen $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in der Studie MM-007 behandelt wurden, in Deutschland zugelassen. Somit ergibt sich aus dem Einsatz von Folgetherapien kein verzerrender Einfluss auf den Endpunkt Gesamtüberleben.

Die Ergebnisse für die Endpunkte zu Nebenwirkungen werden als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Die Beobachtungszeit wird maßgeblich durch die Krankheitsprogression gesteuert. Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen Krankheitsprogression und den Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen liegen wahrscheinlich Zensierungen vor, die für die Analyse informativ sind. Bei einem Anteil der medianen Behandlungsdauer des Kontrollarms (4,9 Monate) gegenüber dem Interventionsarm (9,5 Monate) von 52 % (2. Datenschnitt) ist

informative Zensierung in einem deutlichen Umfang möglich. Die Annahme des Cox-Proportional-Hazards-Modells, dass es sich bei den Zensierungen um nicht informative Zensierungen handelt, ist somit potenziell verletzt. Zusätzlich trägt für die Endpunkte zu nicht schweren / schwerwiegenden Nebenwirkungen das offene Studiendesign bei subjektiver Endpunkterhebung zu einem hohen Verzerrungspotenzial bei. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs führt das offene Studiendesign zu einem hohen Verzerrungspotenzial. Zudem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt, weil ein Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs darstellt. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar. Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials stimmt im Ergebnis jeweils mit der Einschätzung des pU überein.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität gemessen mittels EORCT QLQ-C30 und EORCT QLQ-MY20 wird aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen und unterschiedlich langen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen sowie wegen des offenen Studiendesigns bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingestuft. Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte deckt sich mit der Bewertung des pU.

2.7.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Statistische Methodik und Effektmaße

Der pU präsentiert zur Auswertung aller Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen Ereigniszeitanalysen und verwendet Cox-Proportional-Hazards-Modelle mit Effektmaß Hazard Ratio (HR) und Log-Rank-Tests, jeweils stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren Alter, Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime und Beta-2-Mikroglobulinspiegel bei Screening. Diese Auswertungen sind adäquat und werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Darüber hinaus legt der pU für den Endpunkt Gesamtüberleben eine explorative Analyse basierend auf dem Two-Stage-Modell nach Latimer [12] vor mit dem Ziel, bezüglich einer Verzerrung bei der Bewertung des Gesamtüberlebens aufgrund der nachfolgenden Myelomtherapien zu adjustieren. Das Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Bewertung der gesamten Therapiestrategie, d. h. der Studienbehandlung einschließlich zugelassener Folgebehandlungen. Eine Adjustierung bezüglich dieser Folgetherapien ist somit nicht sachgerecht.

Für die Endpunkte der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität präsentiert der pU zusätzlich Auswertungen mithilfe der Berechnung der Fläche unter der Kurve (AUC) basierend auf einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung. Details dieser post hoc durchgeführten Analysen (Berechnung der AUC, Umgang mit fehlenden Werten) bleiben unklar. Diese Auswertungen werden nicht herangezogen, da zu diesen Endpunkten adäquate Ereigniszeitanalysen mit validen Responsekriterien vorliegen.

Für binäre Endpunkte stellt der pU ergänzend Ergebnisse zu den Effektmaßen relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und absolute Risikoreduktion (ARR) dar. Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den Behandlungsrmen (siehe Abschnitt 2.7.4.2) sind diese Ergebnisse potenziell hoch verzerrt und werden nicht herangezogen. Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen präsentiert der pU zusätzlich nicht präspezifizierte Analysen mittels expositionszeitadjustierter Inzidenzrate basierend auf einem Poisson-Regressionsmodell. Die Verwendung von Inzidenzdichten (also die Anzahl von Patienten mit Ereignis dividiert durch die Summe der Beobachtungszeiten) kommt theoretisch nur bei exponentialverteilten Überlebenszeiten infrage. In der Praxis kann dies jedoch nur bei seltenen Ereignissen und vergleichbaren Beobachtungszeiten als geeignete Approximation für die Auswertung der Zeit bis zu einem Ereignis angesehen werden [13]. Aufgrund der hohen Ereignisraten und des großen Unterschieds in den medianen Beobachtungszeiten zwischen Interventions- und Kontrollarm sind die Ergebnisse zu den Inzidenzraten für die vorliegenden Daten nicht adäquat und werden nicht herangezogen.

Sensitivitätsanalysen

Der pU beschreibt keine Sensitivitätsanalysen zu Endpunkten, die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.

2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

In der Studie MM-007 wurde das Gesamtüberleben als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache erhoben.

Die zusätzlich vom pU vorgelegte explorative Analyse zum Gesamtüberleben, die für Folgetherapien adjustiert, ist nicht sachgerecht und wird daher für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.4.3.1).

Morbidität

- PFS und Zeit bis zur Progression: nicht eingeschlossen

Die Zeit bis zur Progression wurde in der Studie MM-007 definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur 1. dokumentierten Krankheitsprogression. Für den Endpunkt PFS

wurde zusätzlich der Tod als Ereignis berücksichtigt. Die Bestimmung der Progression erfolgte gemäß den Kriterien der internationalen Myelom-Arbeitsgruppe (IMWG [14]) und den Kriterien der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT [15]). Diese Kriterien basieren ausschließlich auf Laboruntersuchungen und bildgebenden Verfahren, jedoch nicht auf Symptomen. Das PFS und die Zeit bis zur Krankheitsprogression aus der Studie MM-007 sind daher nicht patientenrelevant.

Da der pU auch keine Nachweise zur Validierung der Krankheitsprogression als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vorlegt, werden das PFS und die Zeit bis zur Krankheitsprogression nicht in die Dossierbewertung eingeschlossen.

- Ansprechen gemäß IMWG-Kriterien: nicht eingeschlossen

Die vom pU herangezogenen Kriterien für das Ansprechen in der Studie MM-007 beruhen wie die Endpunkte zur Progression auf den Kriterien der IMWG [14] und der EBMT [15]. Da diese Kriterien keine Symptome erfassen, und der pU keine Surrogatvalidierung vorlegt, wird auch der Endpunkt Ansprechen nicht eingeschlossen.

- Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen von EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20: eingeschlossen

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie MM-007 mit den Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des myelomspezifischen Moduls QLQ-MY20 erhoben.

Der EORTC QLQ-C30 erhebt sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatienten. Das Instrument besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus, Funktionsskalen sowie Symptomskalen (inklusive Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden) und dem Item finanzielle Schwierigkeiten. Die Symptomskalen umfassen Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation (für die Funktionsskalen siehe unten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität). Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus: 1 bis 7) bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten beim globalen Gesundheitsstatus sowie den Funktionsskalen einen besseren Gesundheitsstatus beziehungsweise eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität und bei den Symptomskalen stärkere Symptome [16]. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Der pU ordnet die Symptomskalen der Morbidität und die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Das myelomspezifische Modul EORTC QLQ-MY20 bildet mit den Skalen Krankheitssymptome (6 Items), Nebenwirkungen der Therapie (10 Items), Körperwahrnehmung (1 Item) und Zukunftsperspektive (3 Items) die krankheitsspezifische Symptomatik und Probleme beim

multiplen Myelom ab [17,18]. Die Items werden anhand von 4-stufigen Skalen (1 [gar nicht] bis 4 [sehr viel]) beantwortet, wobei niedrigere Werte für einen besseren Zustand beziehungsweise weniger Nebenwirkungen stehen. Der pU ordnet die Krankheitssymptome und die Nebenwirkungen der Therapie der Symptomatik und die Körperwahrnehmung und die Zukunftsperspektive der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Dieses Vorgehen ist ebenfalls sachgerecht.

Der pU legt in Modul 4 A jeweils Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor. Die Verschlechterung um ≥ 10 Punkte wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als klinisch sinnvolle Operationalisierung erachtet, und die darauf basierenden Responderanalysen werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Zusätzlich legt der pU Analysen zur AUC vor. Diese Analysen werden nicht eingeschlossen, da sie nicht präspezifiziert waren und die bei der Auswertung verwendete statistische Methodik im Dossier des pU nicht ausreichend beschrieben ist (siehe Abschnitt 2.7.4.3.1).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen von EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20: eingeschlossen

Wie bereits zum Endpunkt Symptomatik beschrieben, erfasst der EORTC QLQ-C30 neben generellen und krankheitsspezifischen Symptomen auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität: eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus und 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion). Der EORTC QLQ-MY20 enthält zusätzlich die Skalen Körperwahrnehmung und Zukunftsperspektive.

Der pU legt in Modul 4 A jeweils Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor. Die Verschlechterung um ≥ 10 Punkte wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als klinisch sinnvolle Operationalisierung erachtet, und die darauf basierenden Responderanalysen werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Zusätzlich legt der pU Analysen zur AUC vor. Diese Analysen werden nicht eingeschlossen, da sie nicht präspezifiziert waren und die bei der Auswertung verwendete statistische Methodik im Dossier des pU nicht ausreichend beschrieben ist (siehe Abschnitt 2.7.4.3.1).

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUEs: eingeschlossen

- Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): eingeschlossen
- Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente): eingeschlossen
- Gesamtrate UEs mit CTCAE-Grad 5: nicht eingeschlossen

UEs vom CTCAE-Grad 5 sind UEs, die zum Tode führen. Da Todesfälle bereits bei Gesamtüberleben berücksichtigt sind, wird der Endpunkt UEs vom CTCAE-Grad 5 nicht eingeschlossen.

- spezifische UE: teilweise eingeschlossen

Der pU legt Auswertungen zu einer Vielzahl von UEs von besonderem Interesse vor. Dieser Auswahl wird nur zum Teil gefolgt.

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- periphere Neuropathie (SMQ, UE)
- venöses thromboembolisches Ereignis (SMQ, UE)
- Neutropenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Die Auswahl der spezifischen UEs anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen war eingeschränkt, da der pU nicht für alle häufigen SOCs und PTs Ereigniszeitanalysen vorgelegt hat. Dies betrifft häufige UEs für die sowohl Auswertungen auf PT- als auch auf SOC-Ebene fehlen. Für die SUEs und die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) fehlen die Ereigniszeitanalysen auf SOC-Ebene, Ereigniszeitanalysen auf PT-Ebene liegen für häufige SUEs (≥ 2 % in mindestens einer Behandlungsgruppe) und häufige schwere UEs (≥ 5 %) vor. Somit bleibt unklar, ob die dargestellten spezifischen UEs ein vollständiges Bild der Belastung durch spezifische UEs vermitteln. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass die spezifischen UEs, die möglicherweise zusätzlich identifiziert worden wären, zu einer Änderung der Gesamtaussage der Nutzenbewertung (geringerer Nutzen) geführt hätten.

2.7.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.4 hinausgehenden Anmerkungen.

2.7.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 A in den Abschnitten 4.2.5.5 und 4.3.1.3.2 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Der pU geht von einer relevanten Interaktion bei einem p-Wert des Interaktionstests von kleiner 0,05 aus. Der pU berechnet den Test auf Interaktion basierend auf den für die Analyse der einzelnen Endpunkte eingesetzten Regressionsanalysen unter Verwendung eines zusätzlichen Interaktionsterms. Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG [11] wurden Subgruppenanalysen vom pU nur durchgeführt, wenn die Subgruppen mindestens 10 Patientinnen und Patienten umfassten und im Falle von binären Endpunkten mindestens 10 Ereignisse in 1 der Subgruppen aufgetreten sind. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Subgruppenmerkmale

Der pU untersucht potenzielle Effektmodifikationen anhand von Subgruppenmerkmalen, die zumeist präspezifiziert werden. Allerdings legt der pU keine Subgruppenanalysen zu UE-Endpunkten auf Basis von Ereigniszeitanalysen vor. Somit konnte ausschließlich für die Nutzenendpunkte untersucht werden, ob Effektmodifikationen vorliegen.

Folgende präspezifizierte Subgruppenmerkmale werden in der vorliegenden Dossierbewertung betrachtet:

- Geschlecht (m/w)
- Alter (≤ 75 vs. > 75 Jahre)
- Ethnie (weiß vs. nicht weiß)
- Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime (1 vs. > 1)
- ISS-Stadium (I vs. II vs. III)
- vorausgegangene Stammzelltransplantation (ja vs. nein)

Ergebnisse

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der UE-Endpunkte sind nicht interpretierbar, da sie nicht auf Basis von Ereigniszeitanalysen erstellt wurden, sondern auf expositionszeitadjustierten Inzidenzraten basieren (siehe Abschnitt 2.7.4.3.1). Damit lässt sich keine Aussage über Effektmodifikationen zu UE-Endpunkten treffen.

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason herangezogen.

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason herangezogen.

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason herangezogen.

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm eingeschlossene offene RCT MM-007. Der pU ordnet die Studie MM-007 der Evidenzstufe Ib zu.

Des Weiteren bewertet der pU das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie MM-007 als niedrig.

Auf Endpunktebene diskutiert der pU den Einfluss des Verzerrungspotenzials auf die Ergebnissicherheit. In der Gesamtschau ist für den pU eine hohe Aussagekraft der Ergebnisse gegeben, weshalb die Evidenzlage als Hinweis auf einen Zusatznutzen gewertet werden könne. Diese Einschätzung basiert im Wesentlichen auf der Einschätzung einer hohen Ergebnissicherheit für die Ergebnisse zu den Endpunkten Progression und Ansprechen.

Im Gegensatz zum pU wurden die Endpunkte zur Progression und zum Ansprechen nicht in die Dossierbewertung eingeschlossen. Diese Endpunkte gehen daher nicht in die Beurteilung zur Aussagekraft der Nachweise ein. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde das Verzerrungspotenzial in Abweichung vom pU als niedrig eingestuft. Somit könnten für das Gesamtüberleben auf Basis der Studie MM-007 maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Den Ergebnissen der übrigen Endpunkte wird wie vom pU ein hohes Verzerrungspotenzial zugesprochen (siehe Abschnitt 2.7.4.2). Damit lassen sich aus ihnen auf Basis der Studie MM-007 regelhaft maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ableiten. Davon abweichend wurde wegen des großen Effekts für den Endpunkt Neutropenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) ein Hinweis, z. B. auf einen Zusatznutzen, abgeleitet.

2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU sieht aufgrund der Ergebnisse der Studie MM-007 zusammenfassend einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Er leitet jedoch einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab, um der „kontroversen Diskussion zu Adjustierungen des Gesamtüberlebens als auch zu den Endpunkten der Progression und des Ansprechens und den daraus folgenden Unsicherheiten in der Ergebnissicherheit und Effektstärke Rechnung zu tragen.“

Die Bewertung des pU stützt sich auf folgende Argumente:

- Die Ergebnisse der explorativen Analyse (Two-Stage-Modell) zeigen einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für das Gesamtüberleben.
- Für die Endpunkte zur Progression und zum Ansprechen liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen bzw. erheblichen Zusatznutzen vor.
- Die Ergebnisse zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind in den beiden Behandlungsarmen vergleichbar.
- Die Nachteile bei den UEs von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason resultieren aus UEs (z. B. Neutropenien), die gut handhabbar sind.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich wesentliche Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz und Operationalisierung der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2) sowie der Interpretation der Ergebnisse (siehe Abschnitt 2.4.3).

Die Bewertung des Zusatznutzens von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason eingesetzt.

2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason herangezogen.

2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das multiple Myelom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [6]. Demnach ist Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass für Patientinnen und Patienten, die Lenalidomid in frühen Therapielinien erhalten, ein therapeutischer Bedarf an Therapieoptionen bestehe, da zurzeit kein ausreichend geprüftes Therapieregime für diese Patientengruppe zur Verfügung stehe.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU leitet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation in mehreren Schritten ab:

Schritt 1) 5-Jahres-Prävalenz des Plasmozytoms und der bösartigen Plasmazellen-Neubildungen

Zunächst schätzt der pU für das Jahr 2019 die 5-Jahres-Prävalenz der Erkrankungen, die unter dem Diagnosecode C90 der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10], zusammengefasst sind (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen). Als Grundlage dienen ihm die Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten [19]. Basierend auf der 5-Jahres-Prävalenz aus den Jahren 2009 bis 2014 berechnet der pU eine durchschnittliche jährliche Steigerungsrate von 1,44 %. Mit dieser prognostiziert er auf Grundlage der 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2014 eine 5-Jahres-Prävalenz von 21 800 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2019 mit einer Spanne von 21 512 bis 22 091 Patientinnen und Patienten berechnet mittels eines Clopper-Pearson-Intervalls.

Der pU erläutert, dass kein separater Schritt zum Ausschluss von Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren notwendig sei, da diese Erkrankungen vor dem 45. Lebensjahr selten sind.

Schritt 2) Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom

Der pU ermittelt einen Anteil der Erkrankung multiples Myelom (ICD-10 C90.0) an allen Erkrankungen der Diagnosegruppe ICD-10 C90 von 96,5 % (95,6 bis 97,2 %). Er beruft sich dabei auf das Dossier zu Carfilzomib aus dem Jahr 2015 mit der Indikation multiples Myelom [20]. Darin wurde der Anteil aus 3 Landeskrebsregistern von neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten gewonnen. Es ergeben sich laut pU 21 037 (20 565 bis 21 472) Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom.

Schritt 3) therapiebedürftige Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom

Um die Anzahl der therapiebedürftigen Patientengruppe zu ermitteln, zieht der pU in diesem Herleitungsschritt den Anteil der Patientinnen und Patienten mit schwelendem multiplem Myelom (Smouldering multiple Myeloma [SMM]) ab. Unter Verweis auf das Dossier zu Pomalidomid aus dem Jahr 2015 quantifiziert er diesen Anteil mit 11,5 % und einer Spanne von 8 % bis 15 % [21]. Somit ergeben sich 18 618 (17 480 bis 19 754) therapiebedürftige Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom.

Schritt 4) therapiebedürftige Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom in der GKV

Der pU berechnet einen GKV-Anteil von 89,2 % [22,23] und somit 16 607 (15 592 bis 17 621) therapiebedürftige Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom in der GKV.

Schritt 5) therapiebedürftige Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom in der GKV mit mindestens 1 vorausgegangenen Therapie, darunter Lenalidomid

Für die Bestimmung des Anteils der Patientengruppe, die mindestens 1 vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten hat, zieht der pU eine Sekundärdatenanalyse heran [24]. Datengrundlage bilden Daten von Insight Health. Diese beinhalten ambulante Rezept-abrechnungsdaten von über 40 Millionen anonymisierten Patientinnen und Patienten. Es liegen keine Diagnosedaten vor. Es wurde ein Beobachtungszeitraum von 01.01.2014 bis 31.12.2017 angesetzt. Zusätzlich schloss sich ein 3-monatiger Nachbeobachtungszeitraum bis 31.03.2018 an.

a) Aus dem Datensatz wurde zunächst eine Grundpopulation mit Patientinnen und Patienten mit Daten aus mindestens 2 abgerechneten GKV-Rezepten ab 01.01.2014 gewonnen.

b) Anschließend wurde daraus eine Patientenpopulation mit multiplem Myelom ermittelt, die laut pU grundsätzlich therapiebar ist:

Dazu wurden zunächst die Patientinnen und Patienten im Zeitraum vom 01.01.2014 bis 31.12.2017 bestimmt, die mindestens 1 abgerechnete Verordnung über für das multiple Myelom zugelassene Wirkstoffe aufwiesen. Folgende Wirkstoffe wurden erfasst: Bendamustin, Bortezomib, Carfilzomib, Daratumumab, Elotuzumab, Ixazomib, Lenalidomid, Panobinostat, Pomalidomid und Thalidomid.

Folgende Patientengruppen wurden davon ausgeschlossen:

- Es wurden Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, denen trotz der Verschreibungen oben genannter Wirkstoffe nicht die relevante Erkrankung zuzuordnen war. Denn einige dieser Wirkstoffe sind nicht nur für das multiple Myelom, sondern auch für weitere Erkrankungen zugelassen. Diese Fälle wurden über die Medikationshistorie der einzelnen Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 zusätzlich identifizierten Verordnung der Wirkstoffe 5-Azacitidin, Decitabin, Ibrutinib, Obinutuzumab, Ofatumumab oder Rituximab, die für andere Krebserkrankungen zugelassen sind, abgeschätzt.
- Des Weiteren wurde die Patientengruppe ausgeschlossen, die Lenalidomid ggf. in Kombination mit Dexamethason **nicht** gemäß zugelassenem und in der Fachinformation beschriebenen Anwendungsgebiet zum multiplem Myelom erhalten hat. Lenalidomid ist laut Fachinformation als Monotherapie zusätzlich bei myelodysplastischen Syndromen und Mantelzell-Lymphom indiziert [25].
- Patientinnen und Patienten, denen seit dem 01.01.2017 kein ambulant abgerechnetes GKV-Rezept zuzuordnen war, wurden ebenfalls von der Analyse ausgeschlossen, da davon ausgegangen wurde, dass sie z. B. aufgrund Versterbens, stationärer palliativer Behandlung oder Wechsel des Versicherungssystems nicht der relevanten Population zuzurechnen sind.

c) In einem weiteren Schritt wurde über folgende Einschlusskriterien die Patientengruppe gewonnen, die mit Lenalidomid vorbehandelt war:

- mindestens 2 innerhalb von 59 Tagen aufeinanderfolgende Verordnungen mit Lenalidomid im Zeitraum von 01.01.2014 bis 31.12.2017 als Hinweis einer Vortherapie mit Lenalidomid
- anschließend die Verordnung eines weiteren abweichenden Therapieregimes, wobei Lenalidomid auch Bestandteil dieses sein konnte, als Hinweis auf eine Krankheitsprogression und Abschluss der vorherigen Therapie mit Lenalidomid

Der pU gewinnt über das Verhältnis der Anzahlen der Patientinnen und Patienten aus Schritt c) zu Schritt b) einen Anteil von 19,6 % von Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Vortherapie mit Lenalidomid und anschließender Krankheitsprogression bezogen auf die Patientengruppe mit aktuell therapierbarem multiplem Myelom.

Abschließend überträgt der pU diesen Anteil auf die Patientengruppe aus Schritt 4). Es resultieren somit 3255 (3056 bis 3454) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, die mindestens 1 vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die Sekundärdatenanalyse ist in weiten Teilen detailliert und in Anlehnung an die „Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten Analysen“ [26] beschrieben.

Folgende methodische Aspekte sind bei der Herleitung der Zielpopulation kritisch zu sehen:

Zu den Schritten 1), 2) und 3)

Der pU legt als Basispopulation seiner Berechnungen die 5-Jahres-Prävalenz des multiplen Myeloms zugrunde. Daraus resultiert tendenziell eine Unterschätzung der Zielpopulation, da Patientinnen und Patienten, die länger als 5 Jahre erkrankt sind, nicht erfasst sind.

Der pU überträgt sowohl den Anteil des multiplen Myeloms an allen Neuerkrankungen der Diagnosegruppe ICD-10 C90 als auch die Anteile derjenigen mit SMM, die allein aus Inzidenzmeldungen gewonnen wurden, auf die Prävalenz. Die Übertragung der an Neuerkrankten erhobenen Anteile auf in den Vorjahren Erkrankten führt zur Unsicherheit bei der Ermittlung der Zielpopulation.

Der pU schließt sämtliche Patientinnen und Patienten mit SMM aus den Berechnungen aus. Damit sind diejenigen nicht berücksichtigt, die durch Progression zu einem späteren Zeitpunkt aus einem nicht behandlungsbedürftigen Zustand behandlungsbedürftig werden. Zudem beschreibt der pU selbst, dass sich die Kriterien zur Einschätzung der Therapiebedürftigkeit der Patientinnen und Patienten mit SMM geändert haben. Demnach wären gleichzeitig aktuellere Anteile zu den Patientinnen und Patienten mit SMM in einem nicht behandlungsbedürftigen Zustand erforderlich.

Zu Schritt 5)

Es wäre eine Darstellung der Charakteristika der Studienpopulation (z. B. Alter, Geschlecht) wünschenswert, um die Repräsentativität der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten prüfen zu können. Aufgrund der hohen Anzahl an Daten kann voraussichtlich von einer ausreichend repräsentativen Population ausgegangen werden.

Folgende Aspekte zum ermittelten Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit einer Vorbehandlung mit Lenalidomid führen zur Unsicherheit:

- In der Analyse erfolgt ein Ausschluss der Patientengruppe, die Lenalidomid ggf. in Kombination mit Dexamethason **nicht** gemäß zugelassenem und in der Fachinformation beschriebenem Anwendungsgebiet zum multiplem Myelom erhalten hat. Über welche Kriterien dieser Ausschluss erfolgt, wird nicht erläutert.
- Bei seiner Herleitung geht der pU implizit davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungszeitraum 01.01.2014 bis 31.12.2017 eine Therapie mit Lenalidomid erhielten und einen anschließenden Progress erlitten, im vorliegenden Betrachtungsjahr

für eine Therapie (hier: Pomalidomid) infrage kommen. Der pU diskutiert nicht, ob im vorliegenden Betrachtungsjahr die gesamte Patientengruppe einen Progress erleidet.

- Zusätzlich diskutiert der pU weitere Punkte der Sekundärdatenanalyse, aus denen Unsicherheit resultieren kann. Dazu gehören der Ausschluss von ausschließlich stationär behandelten Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom sowie die Indikationsabgrenzung des multiplen Myeloms von anderen Krebserkrankungen innerhalb der Analyse. Da die Daten nicht flächendeckend gewonnen wurden, können regionale Unterschiede bezogen auf die Erkrankungen oder das Verordnungsverhalten der Ärztinnen und Ärzte die Ergebnisse beeinflussen. Auch ein Apothekenwechsel der Patientinnen und Patienten im Krankheitsverlauf und die ggf. daraus resultierenden fehlenden Daten, können sich auf die Analyse auswirken.

Folgende Aspekte zum ermittelten Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit einer Vorbehandlung mit Lenalidomid führen tendenziell zu einer Unterschätzung der Zielpopulation:

- Potenzielle Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom werden über mindestens 1 abgerechnete Verordnung identifiziert, siehe Schritt 5b). Im Gegensatz dazu erfolgt die Identifizierung der Patientengruppe, die mit Lenalidomid vorbehandelt ist, über mindestens 2 Verordnungen, siehe Schritt 5c). Es wird eine unterschiedliche Anzahl an Verschreibungen zur Identifizierung der Patientengruppen in Schritt 5b) und c) zugrunde gelegt, sodass sie im Verhältnis unterschiedlich weit gefasst sind.
- Zudem werden Patientinnen und Patienten, die nicht über eine Verschreibung eines 2. Wirkstoffs einer anderen Erkrankung zugeteilt werden können, automatisch der Patientengruppe mit multiplem Myelom zugeordnet, siehe Schritt 5b). Dadurch kann diese Patientengruppe auch Patientinnen und Patienten ohne multiples Myelom enthalten und ist potenziell zu weit gefasst.
- Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die Lenalidomid ausschließlich vor dem Betrachtungszeitraum erhalten haben könnten, sind in der Analyse nicht erfasst. Es wird davon ausgegangen, dass dieser Anteil eher gering ist.
- Die Anteilsgewinnung erfolgt über sämtliche zurzeit lebenden Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, unabhängig von ihrem Diagnosezeitpunkt. Die Übertragbarkeit auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 4), die aus der 5-Jahres-Prävalenz ermittelt wurden, ist fraglich, da Patientinnen und Patienten, die länger als 5 Jahre erkrankt sind, in der 5-Jahres-Prävalenz nicht erfasst sind.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist aufgrund des ermittelten Anteilswerts aus der Sekundärdatenanalyse mit Unsicherheit verbunden und tendenziell unterschätzt. Zudem ist sowohl die Patientengruppe, die länger als 5 Jahre erkrankt ist, als auch diejenige, die mit SMM progredient und therapiebedürftig wird, nicht ausreichend in der GKV-Zielpopulation berücksichtigt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU setzt die Berechnung zur Prognose der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Plasmozytoms und der Plasmazellen-Neubildungen für die nächsten 5 Jahre analog der Berechnung des Ausgangswerts zur 5-Jahres-Prävalenz bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation fort. Somit resultiert eine leichte Erhöhung der Anzahlen pro Jahr.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für das neu zugelassene Anwendungsgebiet festgelegt:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason entsprechen der Fachinformation [6]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Therapie aus. Entsprechend der Angaben in der Fachinformation geht er von 17 Zyklen Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason im 1. Behandlungsjahr und in den Folgejahren aus.

Die Angaben des pU zu den Kombinationstherapien Lenalidomid plus Dexamethason, Elotuzumab plus Lenalidomid und Dexamethason, Carfilzomib plus Dexamethason, Daratumumab plus Lenalidomid und Dexamethason sowie Daratumumab plus Bortezomib und Dexamethason entsprechen ebenfalls den Angaben der Fachinformationen [25,27-29]. Für Carfilzomib plus Lenalidomid und Dexamethason sollte eine über 18 Zyklen hinausgehende

Behandlung gemäß Fachinformation [28] auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen. Der pU setzt für Carfilzomib auch im 2. Behandlungsjahr eine kontinuierliche Therapie an.

Entsprechend der Angaben in der Fachinformation von Daratumumab (Abschnitt 5.1) gibt der pU an, dass Daratumumab für 8 Zyklen in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason verabreicht wird und anschließend kontinuierlich als Monotherapie [29]. Für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason setzt er eine kontinuierliche Therapie gemäß Fachinformation an [29]. Für beide Kombinationstherapien mit Daratumumab gibt der pU an, dass die Arzneimittelkosten mit Dexamethason an den Behandlungstagen mit Daratumumab als Prä- bzw. Postmedikation im Rahmen der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Dies ist nachvollziehbar.

Gemäß Fachinformation kann Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin über 8 Behandlungszyklen verabreicht werden, in Kombination mit Dexamethason über 4 Behandlungszyklen [30]. Eine Verlängerung der Therapie richtet sich nach dem Ansprechen und der Verträglichkeit und ist patientenindividuell unterschiedlich. Unter Berücksichtigung der Angaben in der Fachinformation ergeben sich folgende Spannen für die Behandlungsdauer: 8 bis 17 Zyklen für Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin und 4 bis 8 Zyklen für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason. Der pU zieht für die Berechnung der Jahrestherapiekosten jeweils ausschließlich die maximale Anzahl an Zyklen heran. Die Behandlungsdauer kann demnach für beide Kombinationstherapien mit Bortezomib auch geringer sein, als vom pU ausgewiesen.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch ist sowohl für Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason als auch für die zweckmäßigen Vergleichstherapien plausibel und entspricht den Fachinformationen [6] [25,27-30].

Aufgrund der angesetzten Behandlungstage stellen die Angaben zum jährlichen Verbrauch von Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin bzw. Dexamethason allerdings eine Obergrenze dar [30].

Der Verbrauch von Daratumumab und Elotuzumab richtet sich nach dem Körpergewicht [27,29], der von Bortezomib, pegyliertem liposomalem Doxorubicin und Carfilzomib nach der Körperoberfläche (KOF) [28,30]. Der pU rechnet gemäß aktuellem Mikrozensus mit einem durchschnittlichen Körpergewicht für Erwachsene von 77 kg [31]. Die KOF mit 1,9 m² ermittelt er mittels DuBois-Formel unter Hinzuziehung der Angaben des Mikrozensus [31]. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Pomalidomid geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2019 wieder, der erstmaligen Leistung von Pomalidomid in der Wirkstärke 4 mg und einer Packungsgröße von 14 Stück. Packungen mit 21 Stück à 4 mg führen zu geringfügig niedrigeren Kosten.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2019 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt für Daratumumab und Elotuzumab die Prä- bzw. Postmedikation korrekt gemäß Fachinformation [27,29].

Für Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, Lenalidomid plus Dexamethason, Elotuzumab, Carfilzomib sowie Daratumumab jeweils in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason setzt der pU Leistungen an, die gemäß Fachinformation nicht für die gesamte Zielpopulation notwendig sind, wie z. B. Schwangerschaftsnachweise [6,25,27-29].

Der pU vernachlässigt weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie die Kosten für die Infusionstherapie bei den Kombinationstherapien mit Bortezomib, Carfilzomib, Elotuzumab und Daratumumab [27-30].

Für Elotuzumab, Carfilzomib und Daratumumab berücksichtigt der pU jeweils korrekt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Für Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason vernachlässigt der pU die Kosten gemäß Hilfstaxe, die im Rahmen der parenteralen Zubereitung von Bortezomib anfallen. Für Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin bzw. in Kombination mit Dexamethason stellen die Kosten gemäß Hilfstaxe aufgrund der angesetzten maximalen Behandlungstage jeweils nur eine Obergrenze dar. Es sind demnach auch geringere Kosten möglich, als durch den pU ausgewiesen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason mit 179 499,99 € im 1. Jahr beziehungsweise 155 059,64 € in den Folgejahren. Diese Angaben entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason sind in der Größenordnung plausibel.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in Tabelle 23 dargestellt.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. in Kombination mit Dexamethason allein sowie von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason sind plausibel. Für Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin bzw. in Kombination mit Dexamethason können die Arzneimittelkosten auch geringer sein, als vom pU ausgewiesen, da auch eine geringe Anzahl an Behandlungszyklen möglich ist.

Bei den Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen setzt der pU für Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, Lenalidomid plus Dexamethason, Elotuzumab und Carfilzomib sowie Daratumumab jeweils in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason Leistungen an, die gemäß Fachinformation nicht für die gesamte Zielpopulation notwendig sind [6,25,27-29]. Auf der anderen Seite vernachlässigt er weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Bortezomib, Carfilzomib, Elotuzumab und Daratumumab [27-30].

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe berücksichtigt der pU für Elotuzumab, Carfilzomib und Daratumumab jeweils korrekt. Für Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason vernachlässigt er die Kosten gemäß Hilfstaxe, die im Rahmen der parenteralen Zubereitung von Bortezomib anfallen. Für Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin bzw. in Kombination mit Dexamethason stellen die Kosten gemäß Hilfstaxe aufgrund der angesetzten maximalen Behandlungstage jeweils nur eine Obergrenze dar. Es sind demnach auch geringere Kosten möglich, als durch den pU ausgewiesen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU diskutiert Aspekte einiger Kontraindikationen, der Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen sowie den stationären Versorgungsanteil. Eine quantitative Schätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile sei laut pU unter Berücksichtigung der aktuell verfügbaren Therapieoptionen und sich verändernder Therapiealgorithmen nicht möglich. Dennoch geht er davon aus, dass es sich bei der von ihm ermittelten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation um eine Überschätzung handelt, da alle potenziell nachfolgenden Therapielinien ab der 2. Therapielinie berücksichtigt wären.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist aufgrund des ermittelten Anteilswerts aus der Sekundärdatenanalyse mit Unsicherheit verbunden und tendenziell unterschätzt. Zudem ist sowohl die Patientengruppe, die länger als 5 Jahre erkrankt ist, als auch diejenige, die mit SMM progredient und therapiebedürftig wird, nicht ausreichend in der GKV-Zielpopulation berücksichtigt.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason sind in der Größenordnung plausibel. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind plausibel. Für Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin bzw. in Kombination mit Dexamethason können die Arzneimittelkosten jedoch geringer sein, als vom pU ausgewiesen, da auch eine geringe Anzahl an Behandlungszyklen möglich ist.

Bei den Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen setzt der pU für Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, Lenalidomid plus Dexamethason, Elotuzumab und Carfilzomib sowie Daratumumab jeweils in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason Leistungen an, die gemäß Fachinformation nicht für die gesamte Zielpopulation notwendig sind [6,25,27-29]. Für Bortezomib, Carfilzomib, Elotuzumab und Daratumumab vernachlässigt er Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen [27-30].

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe berücksichtigt der pU für Elotuzumab, Carfilzomib und Daratumumab jeweils korrekt. Für Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason vernachlässigt er die Kosten gemäß Hilfstaxe. Für Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin bzw. in Kombination mit Dexamethason stellen die Kosten gemäß Hilfstaxe jeweils nur eine Obergrenze dar. Es sind auch geringere Kosten möglich.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Pomalidomid ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Pomalidomid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 21 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 21: Pomalidomid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason 	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten^a	Kommentar
Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	3255 (3056 bis 3454)	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist aufgrund des ermittelten Anteilswerts aus der Sekundärdatenanalyse mit Unsicherheit verbunden und tendenziell unterschätzt. Zudem ist sowohl die Patientengruppe, die länger als 5 Jahre erkrankt ist, als auch diejenige, die mit SMM progredient und therapiebedürftig wird, nicht ausreichend in der GKV-Zielpopulation berücksichtigt.
<p>a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SMM: schwelendes multiples Myelom</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	1. Jahr: 179 499,99 ^b Folgejahre: 155 059,64 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen, die nicht für die gesamte Zielpopulation notwendig sind. Der pU vernachlässigt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.
Bortezomib + pegyliertes, liposomales Doxorubicin		1. Jahr: 139 695,97 ^c Folgejahre: 139 695,97 ^c	Der pU setzt für die Jahrestherapiekosten die maximal möglichen Behandlungszyklen laut Fachinformation an. Es ist laut Fachinformation auch eine geringere Anzahl mit daraus resultierenden geringeren Jahrestherapiekosten möglich. Für die vom pU berechnete Anzahl an Behandlungszyklen sind die Arzneimittelkosten plausibel.
Bortezomib + Dexamethason		1. Jahr: 48 892,39 ^c Folgejahre: -	Aufgrund der angesetzten maximalen Behandlungszyklen können die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und die Kosten der Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe geringer sein, als vom pU ausgewiesen. Zudem vernachlässigt er die Kosten weiterer zusätzlich notwendiger Leistungen.
Lenalidomid + Dexamethason		1. Jahr: 99 024,92 ^b Folgejahre: 98 907,17 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen, die nicht für die gesamte Zielpopulation notwendig sind.
Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason		1. Jahr: 187 365,99 ^c Folgejahre: 175 564,82 ^c	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen, die nicht für die gesamte Zielpopulation notwendig sind. Zudem vernachlässigt er die Kosten weiterer zusätzlich notwendiger Leistungen. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	1. Jahr: 189 736,47 ^c Folgejahre: 161 581,21 ^c	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason berücksichtigt der pU Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen, die nicht für die gesamte Zielpopulation notwendig sind. Zudem vernachlässigt er für beide Kombinationstherapien die Kosten weiterer zusätzlich notwendiger Leistungen.
Carfilzomib + Dexamethason		1. Jahr: 171 310,22 ^c Folgejahre: 174 137,90 ^c	
Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		1. Jahr: 239 067,36 ^c Folgejahre: 178 123,79 ^c	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen, die nicht für die gesamte Zielpopulation notwendig sind. Zudem vernachlässigt er die Kosten weiterer zusätzlich notwendiger Leistungen.
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason		1. Jahr: 176 864,49 ^c Folgejahre: 79 233,18 ^c	
<p>a: Angabe des pU b: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. c: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten, den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Celgene gewährleistet, dass ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem vorhanden ist, welches eine fortlaufende Überwachung und Kontrolle des Arzneimittels sicherstellt. Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Folgende Punkte sind zu beachten:

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

Gegenanzeigen

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

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

Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

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

Wechselwirkungen

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

Dosisanpassungen

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

Weitere Hinweise

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Janssen. VELCADE 3,5 mg: Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation [online]. 02.2017 [Zugriff: 13.06.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28(Suppl 4): iv52-iv61.
5. Wörmann B, Einsele H, Goldschmidt H, Gunsilius E, Kortüm M, Kröger N et al. Multiples Myelom [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 05.2018 [Zugriff: 07.08.2019]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
6. Celgene. Imnovid Hartkapseln: Fachinformation [online]. 05.2019 [Zugriff: 13.06.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Ratiopharm. Dexamethason-ratiopharm 4 mg/8 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 10.2018 [Zugriff: 05.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Treatment Switching in onkologischen Studien: Arbeitspapier; Auftrag GA14-04 [online]. 30.10.2018 [Zugriff: 10.12.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 678). URL: https://www.iqwig.de/download/GA14-04_Treatment-Switching-in-onkologischen-Studien_Arbeitspapier_V1-0.pdf.
9. Food and Drug Administration. Velcade (bortezomib): full prescribing information [online]. 08.2014 [Zugriff: 15.08.2019]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021602s038lbl.pdf.
10. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hajek R et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. Lancet Oncol 2016; 17(1): 27-38.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.

12. Latimer NR, White IR, Abrams KR, Siebert U. Causal inference for long-term survival in randomised trials with treatment switching: should re-censoring be applied when estimating counterfactual survival times? *Stat Methods Med Res* 2019; 28(8): 2475-2493.
13. Bender R, Beckmann L. Limitations of the incidence density ratio as approximation of the hazard ratio. *Trials* 2019; 20(1): 485.
14. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20(9): 1467-1473.
15. Blade J, Samson D, Reece D, Apperley J, Björkstrand B, Gahrton G et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 1998; 102(5): 1115-1123.
16. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. URL: <http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>.
17. Stead ML, Brown JM, Velikova G, Kaasa S, Wisloff F, Child JA et al. Development of an EORTC questionnaire module to be used in health-related quality-of-life assessment for patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 1999; 104(3): 605-611.
18. Cocks K, Cohen D, Wisloff F, Sezer O, Lee S, Hippe E et al. An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma. *Eur J Cancer* 2007; 43(11): 1670-1678.
19. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 19.04.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
20. Amgen. Carfilzomib (Kyprolis): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 15.02.2015 [Zugriff: 26.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/204/#tab/dossier>.
21. Celgene. Pomalidomid (IMNOVID): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 28.10.2015 [Zugriff: 30.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/194/#tab/dossier>.
22. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln; 2007-2018 [online]. 03.2019. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/KF2019Bund_Maerz_2019.pdf.
23. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 2018. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabelleErgebnis/12421-0001>.

24. Navi4Healthcare. PVd-Zielpopulation: Bestimmung der Zielpopulation von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PVd). 2019.
25. Celgene. Revlimid Hartkapseln: Fachinformation [online]. 05.2019 [Zugriff: 23.07.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Swart E, Bitzer EM, Gothe H, Harling M, Hoffmann F, Horenkamp-Sonntag D et al. STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA): ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland, Version 2. Gesundheitswesen 2016; 78(Suppl 1): e145-e160.
27. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation/Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Empliciti 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: Februar 2019.
28. Amgen. Kyprolis 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 04.2019 [Zugriff: 23.07.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. Janssen-Cilag. Fachinformation DARZALEX 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: Dezember 2018.
30. Stadapharm. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Bortezomib STADA 2,5 mg/ml Injektionslösung; Stand der Information: Juli 2018.
31. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 27.05.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven

A.1 Mortalität

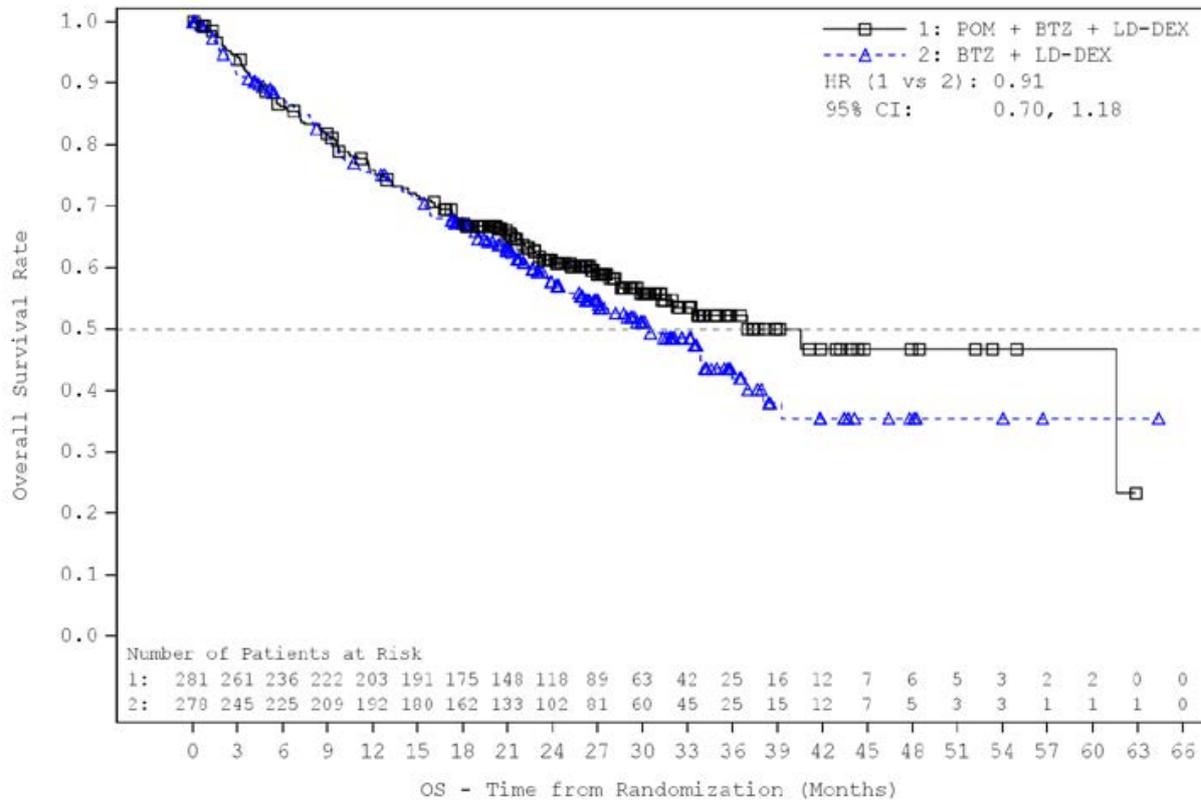


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (Studie MM-007, 2. Datenschnitt: 15.09.2018)

A.2 Morbidität

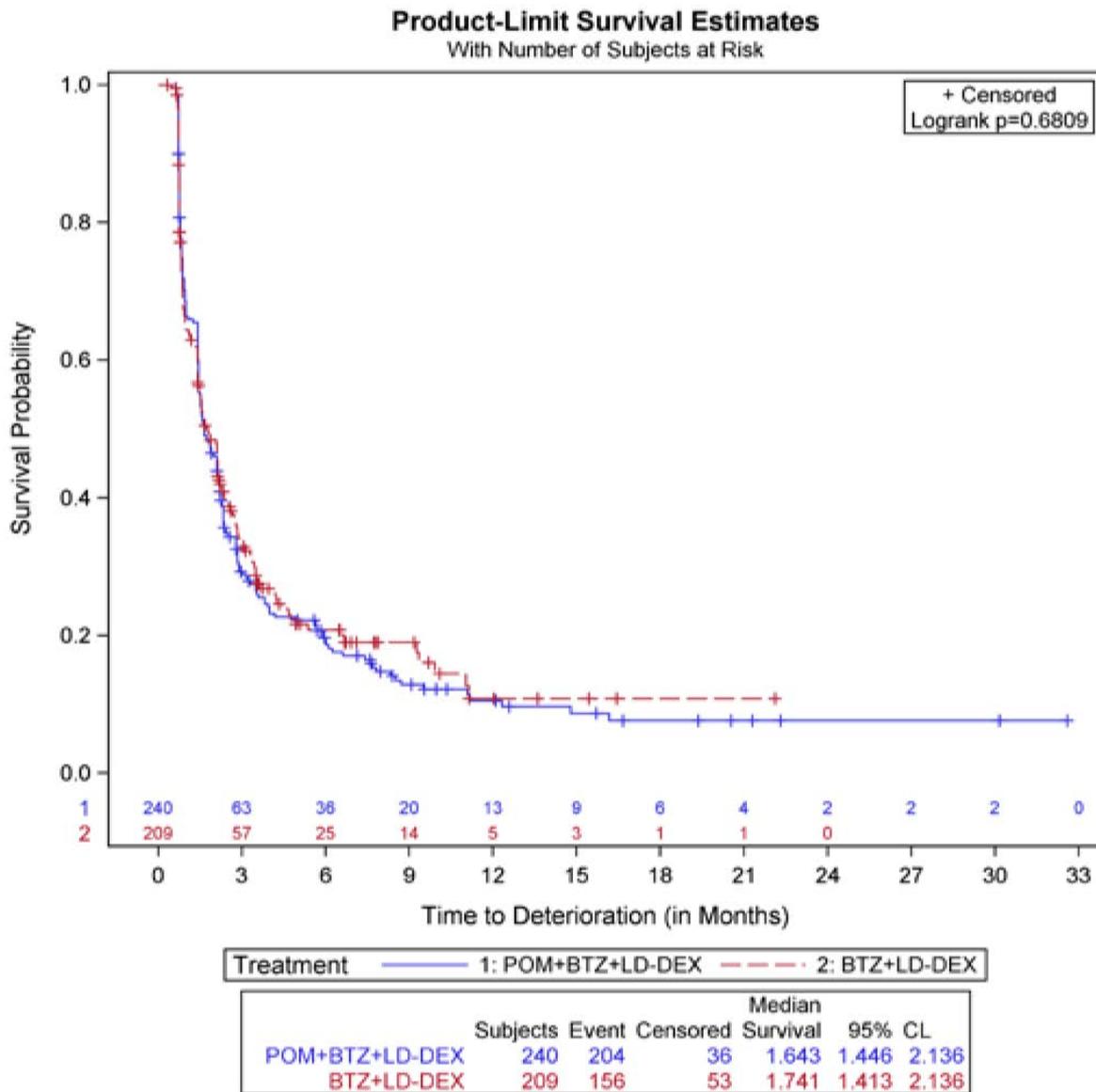


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne Fatigue (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017)

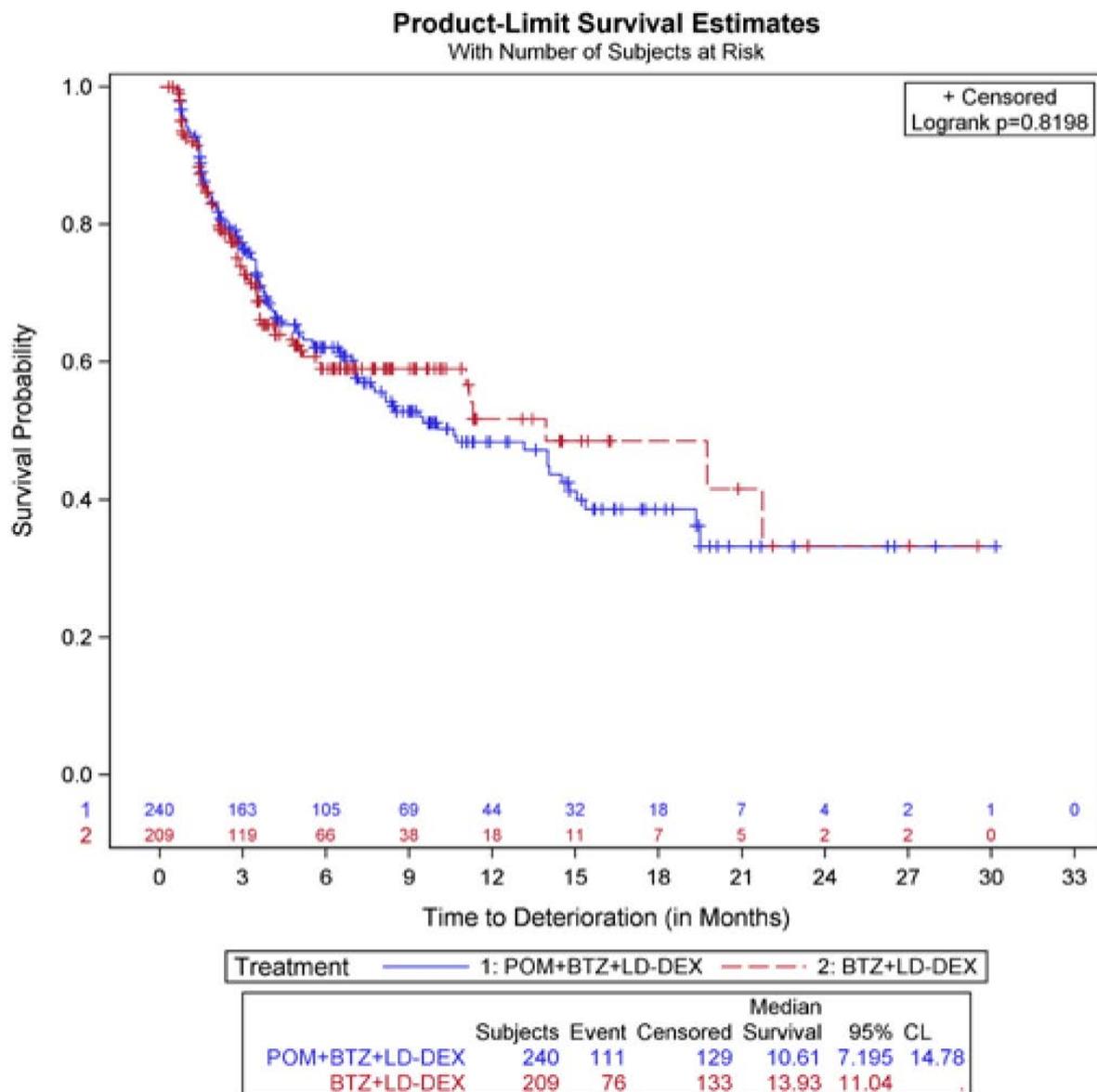


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne Übelkeit und Erbrechen (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017)

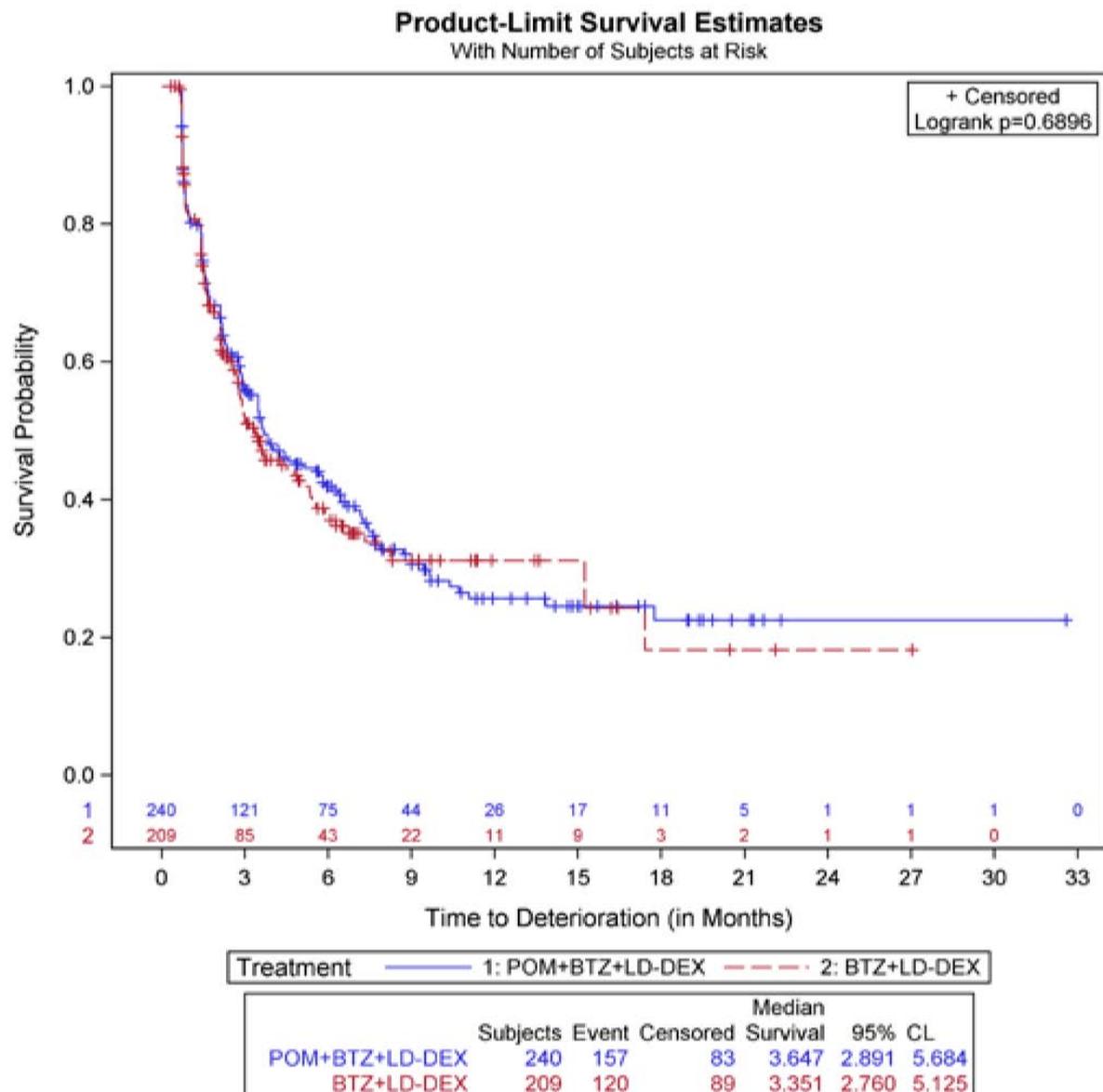


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne Schmerz (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017)

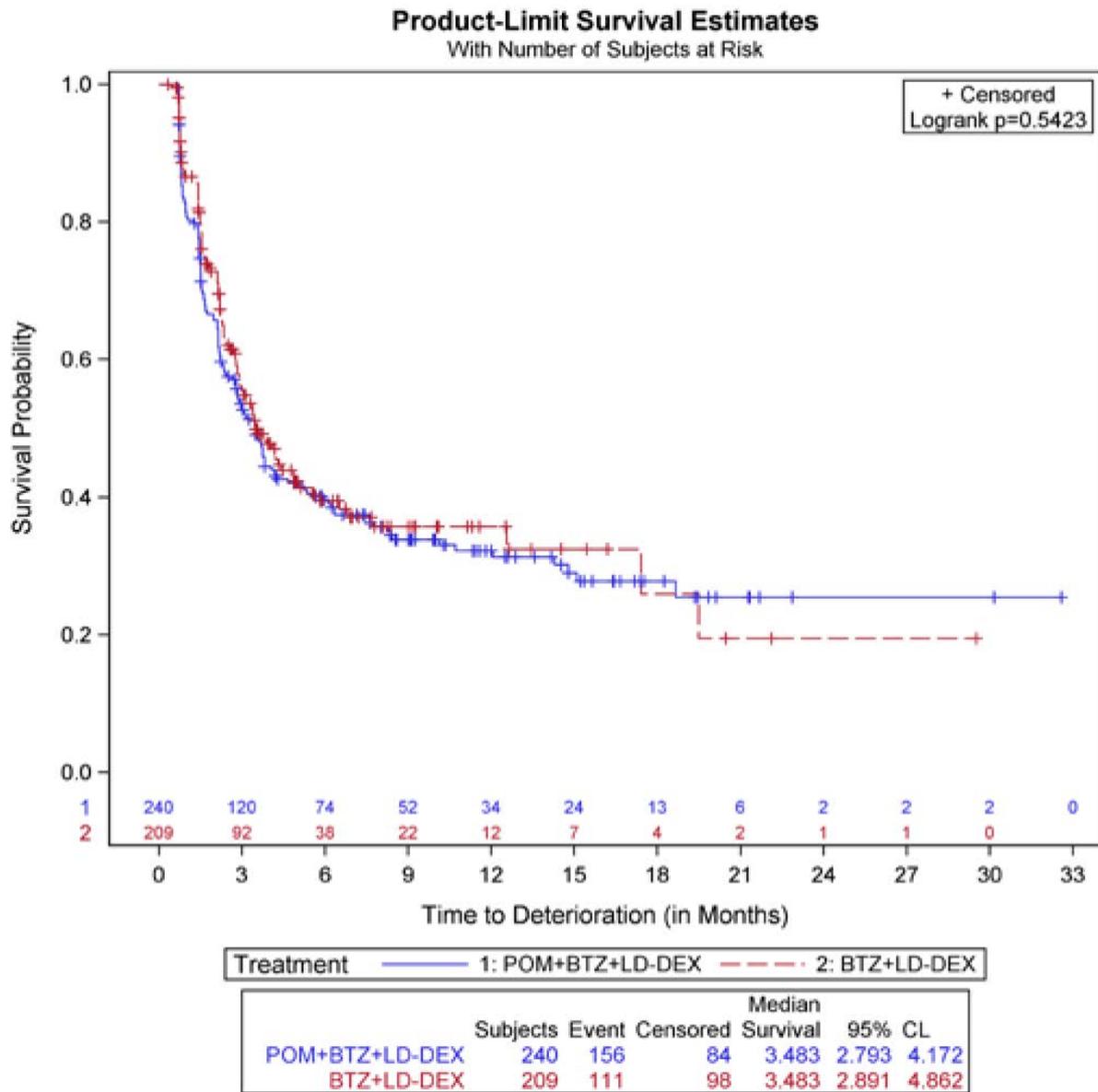


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne Dyspnoe (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017)

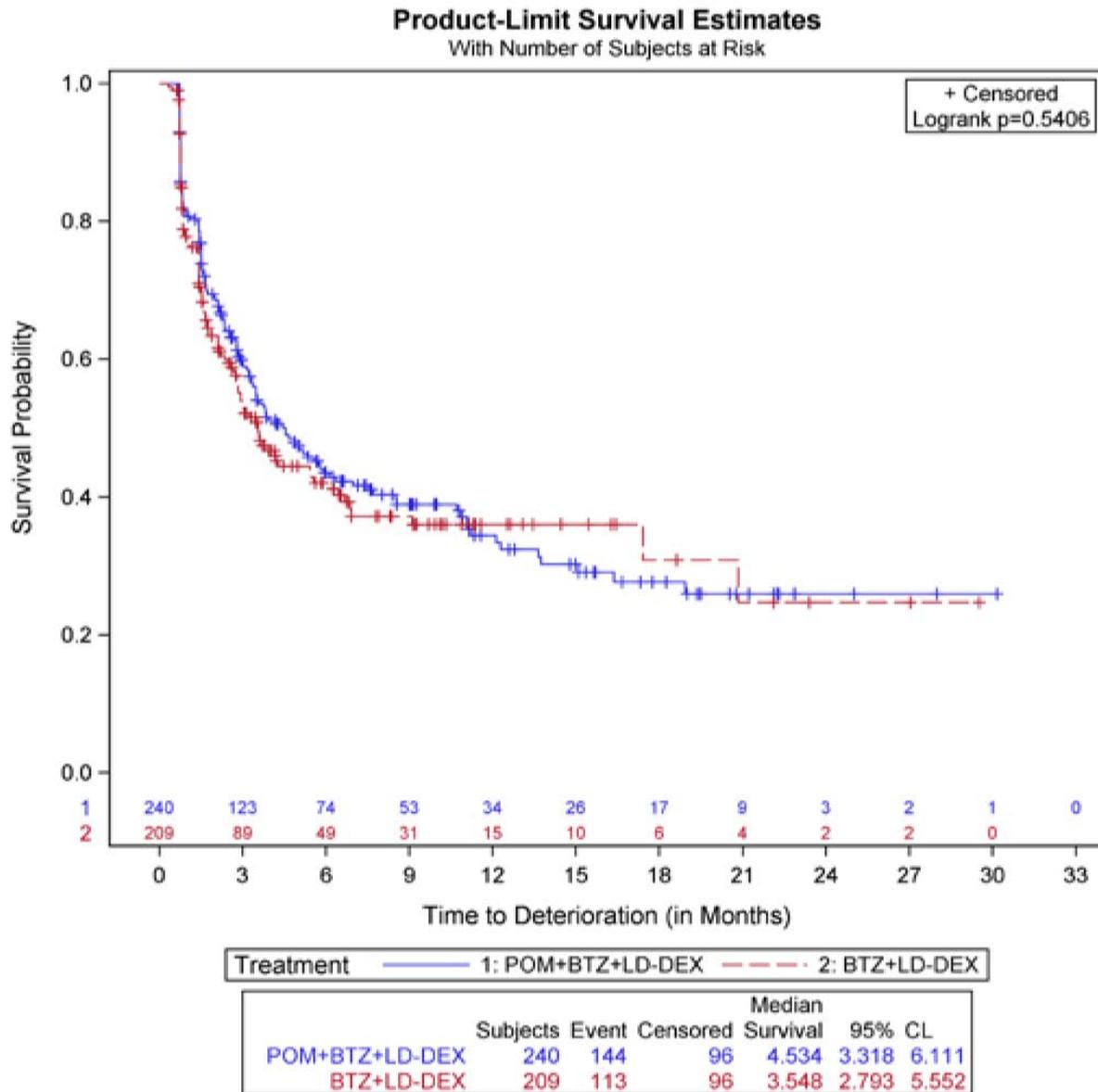


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne Insomnie (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017)

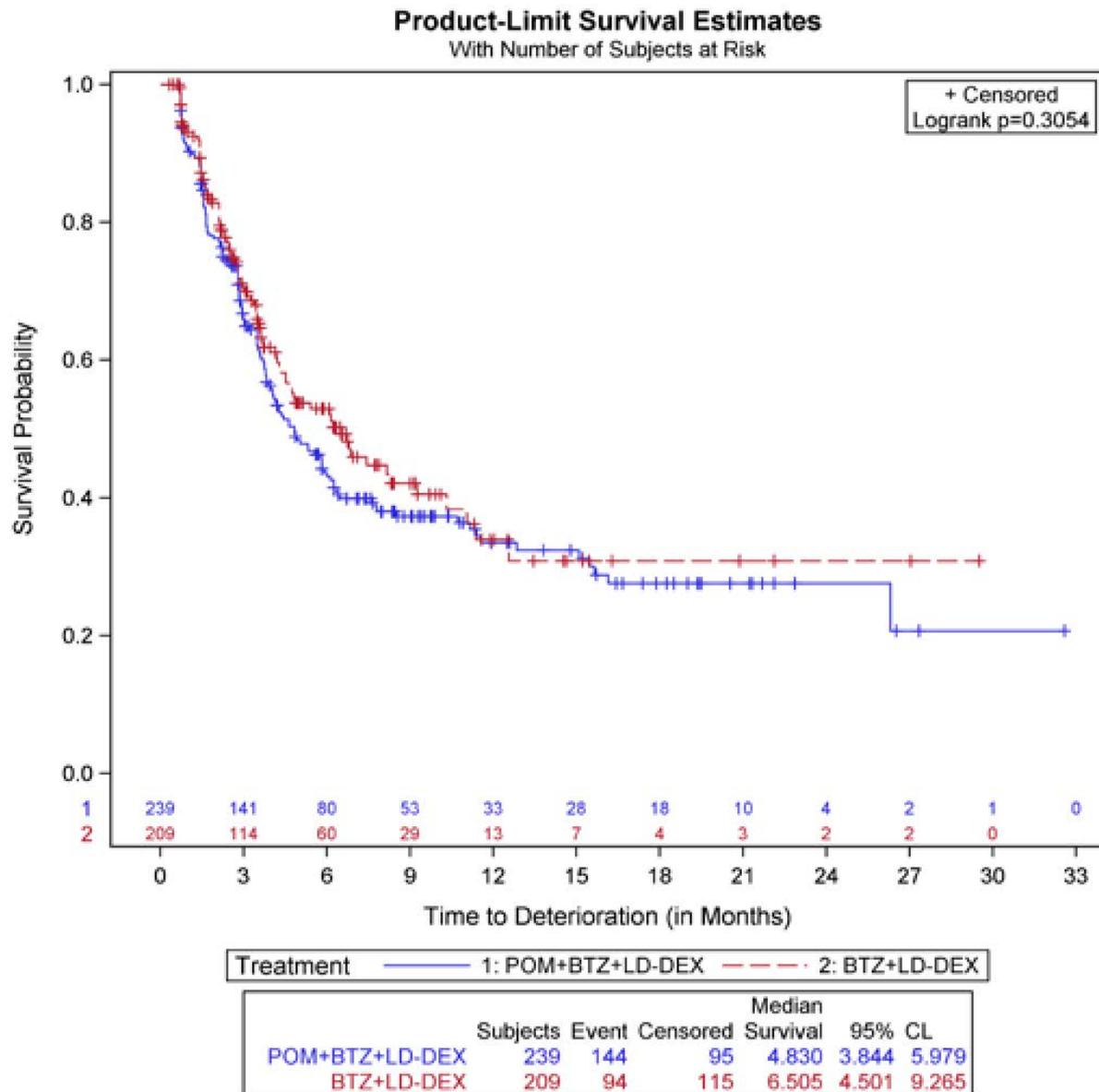


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne Appetitlosigkeit (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017)

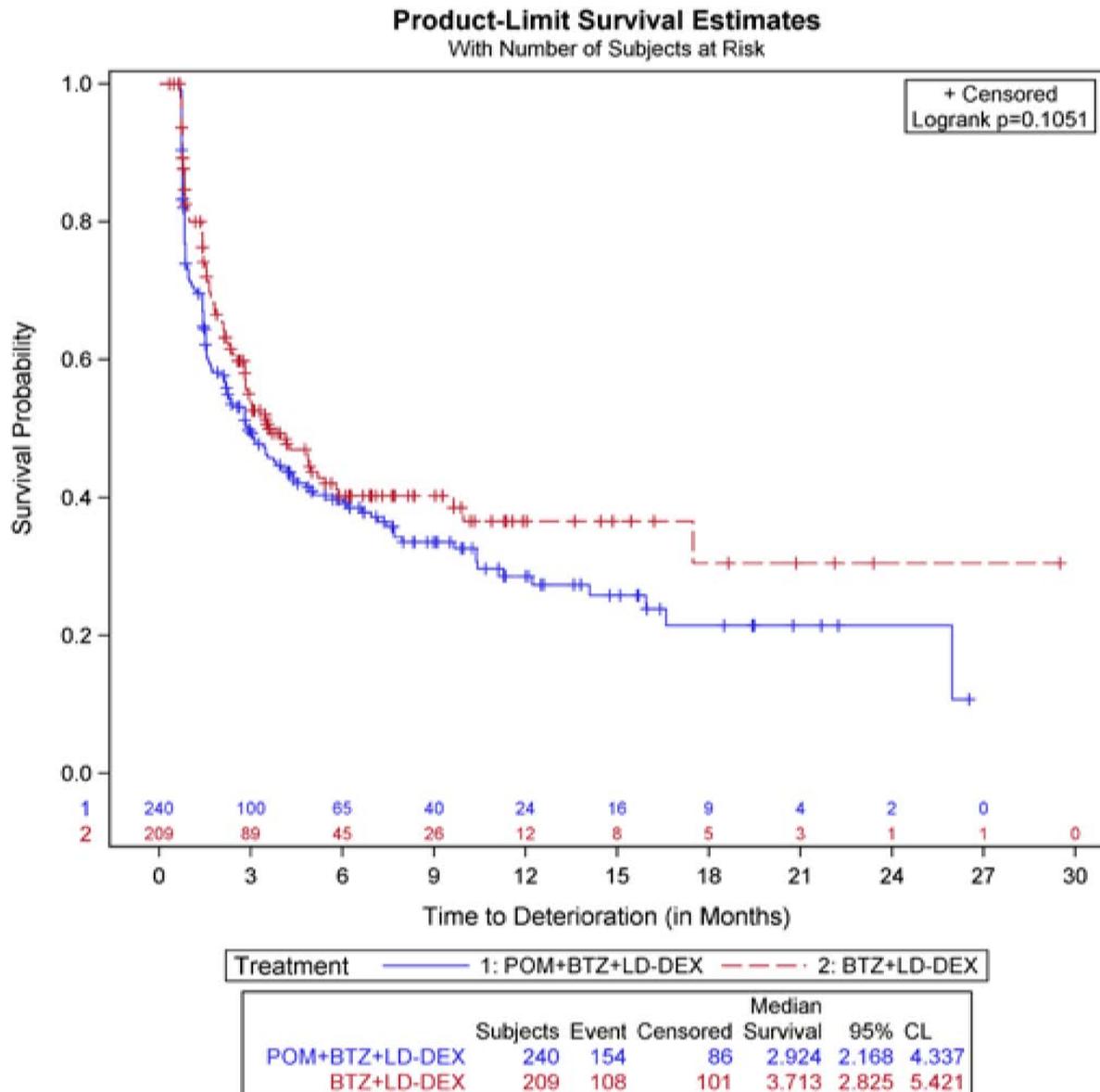


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne Verstopfung (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017)

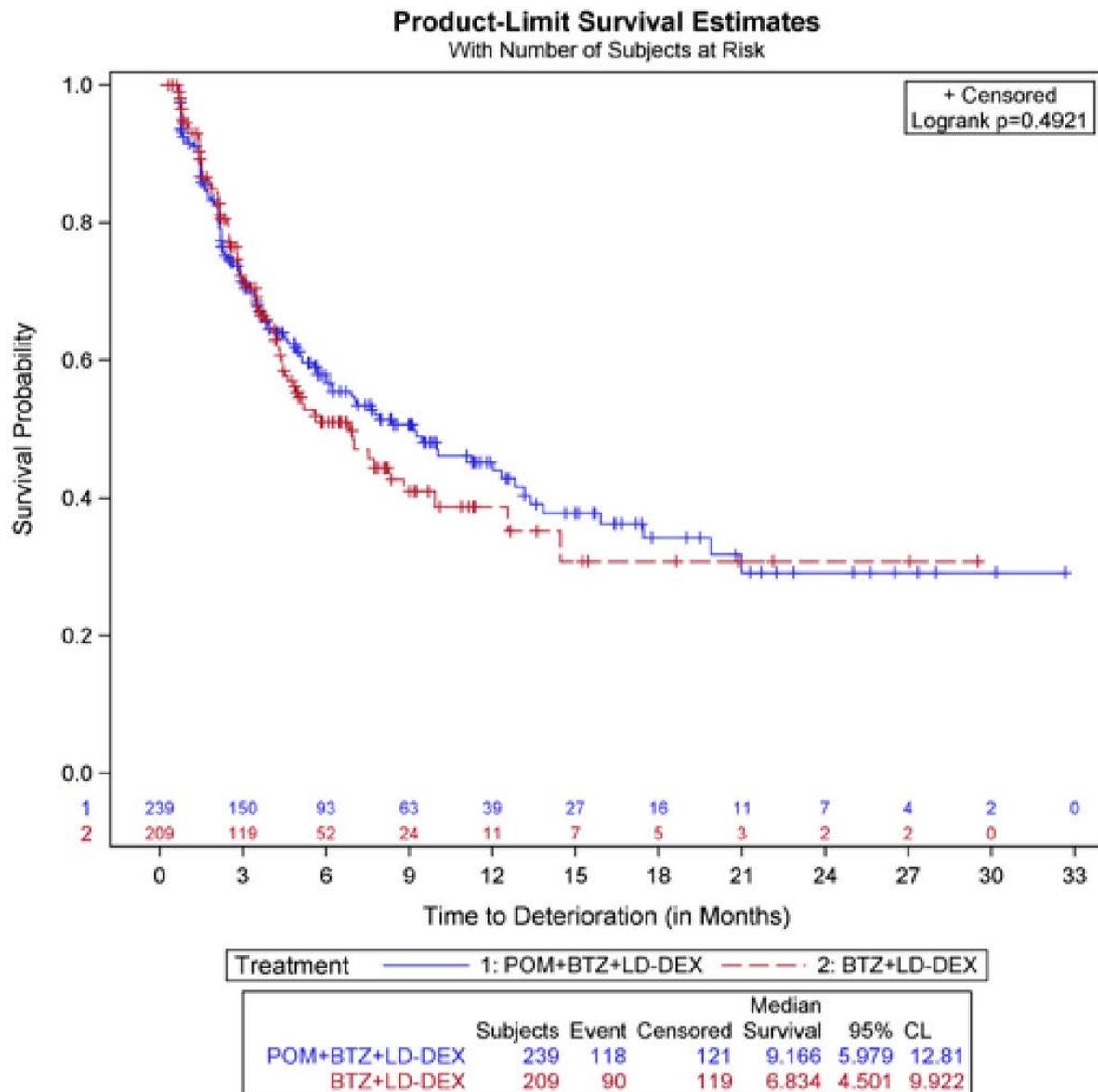


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne Diarrhö (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017)

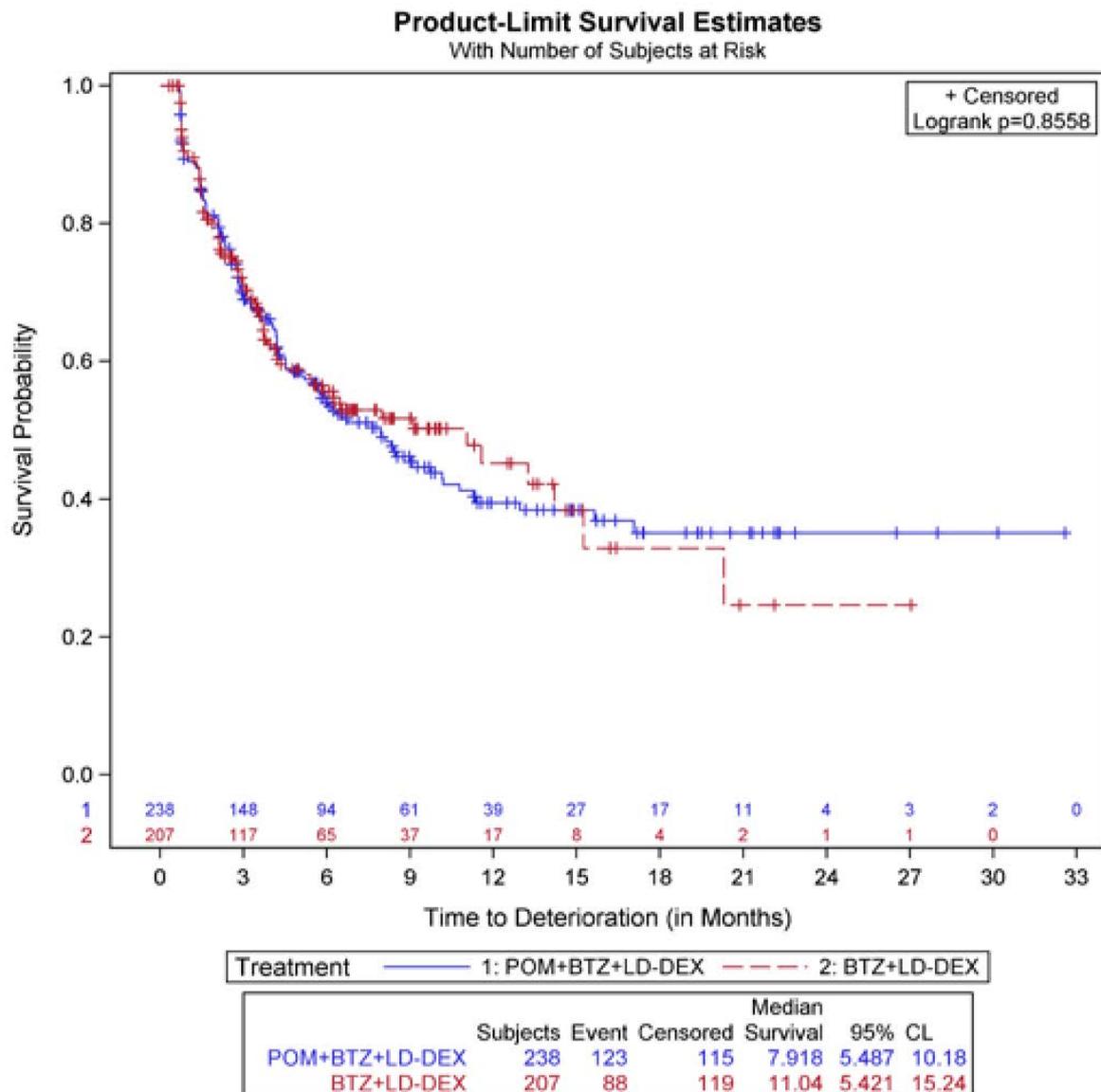


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-MY20, Domäne Krankheitssymptome (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017)

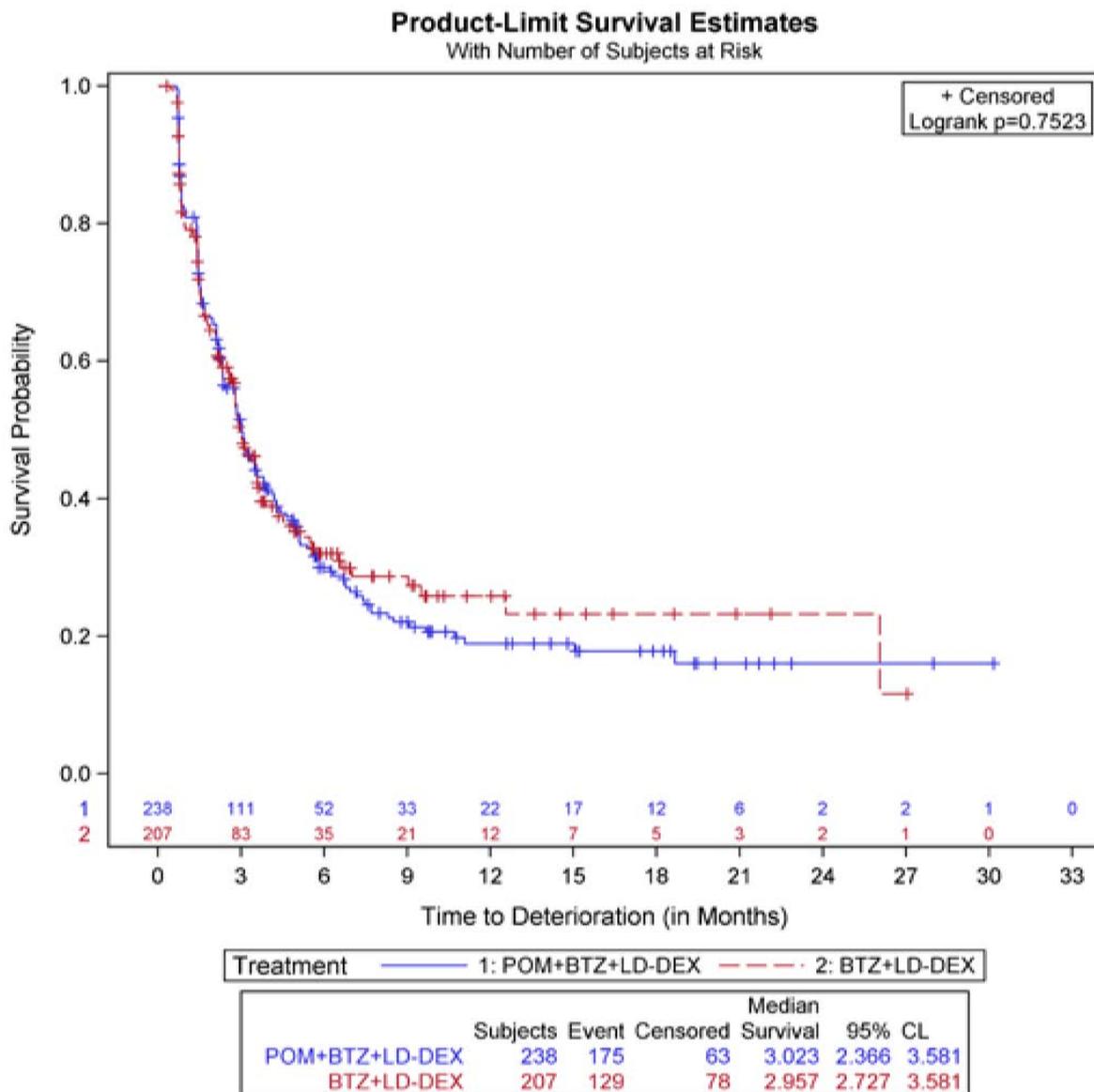


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-MY20, Domäne Nebenwirkungen (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017)

A.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

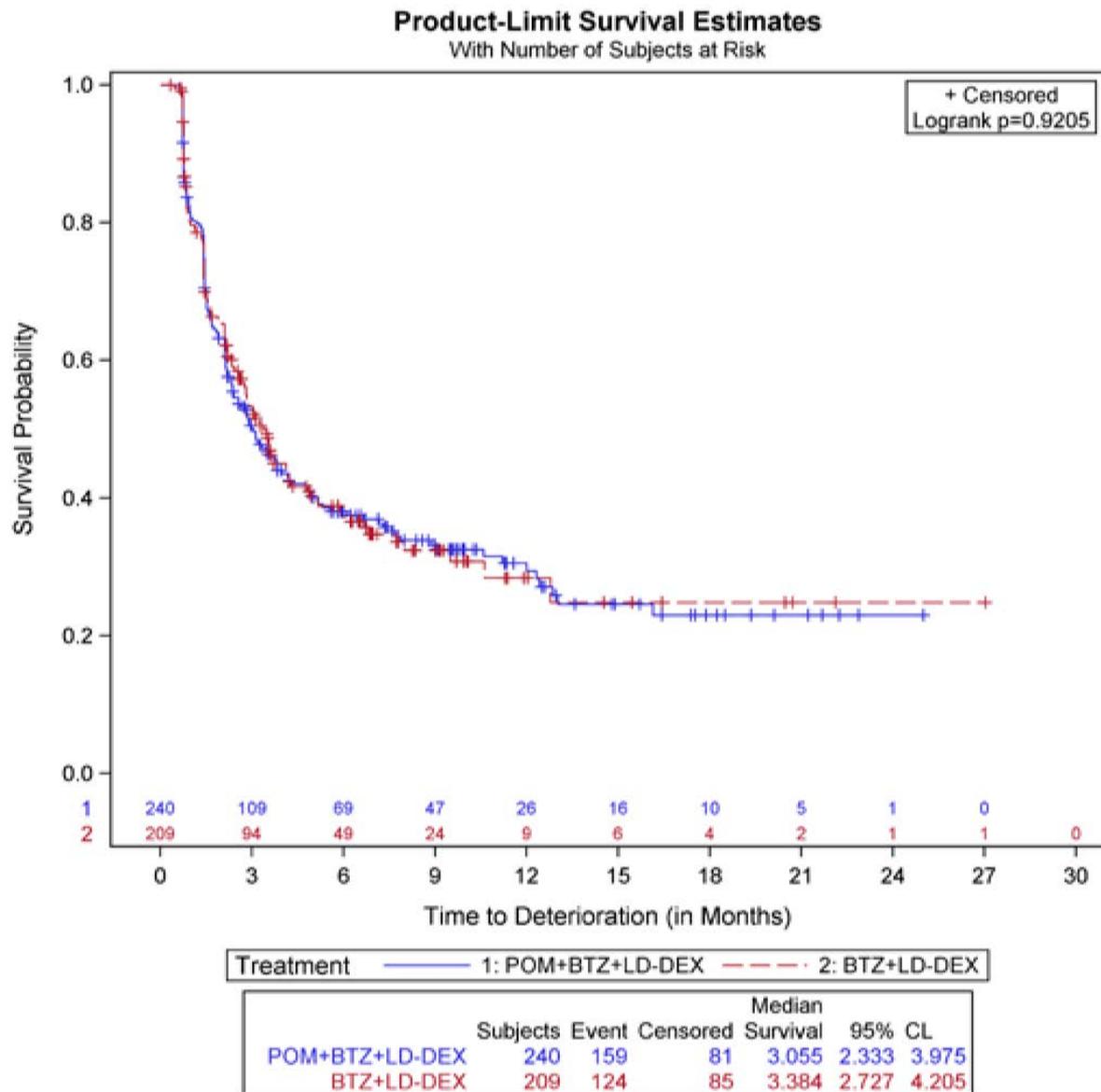


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne globaler Gesundheitszustand (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017)

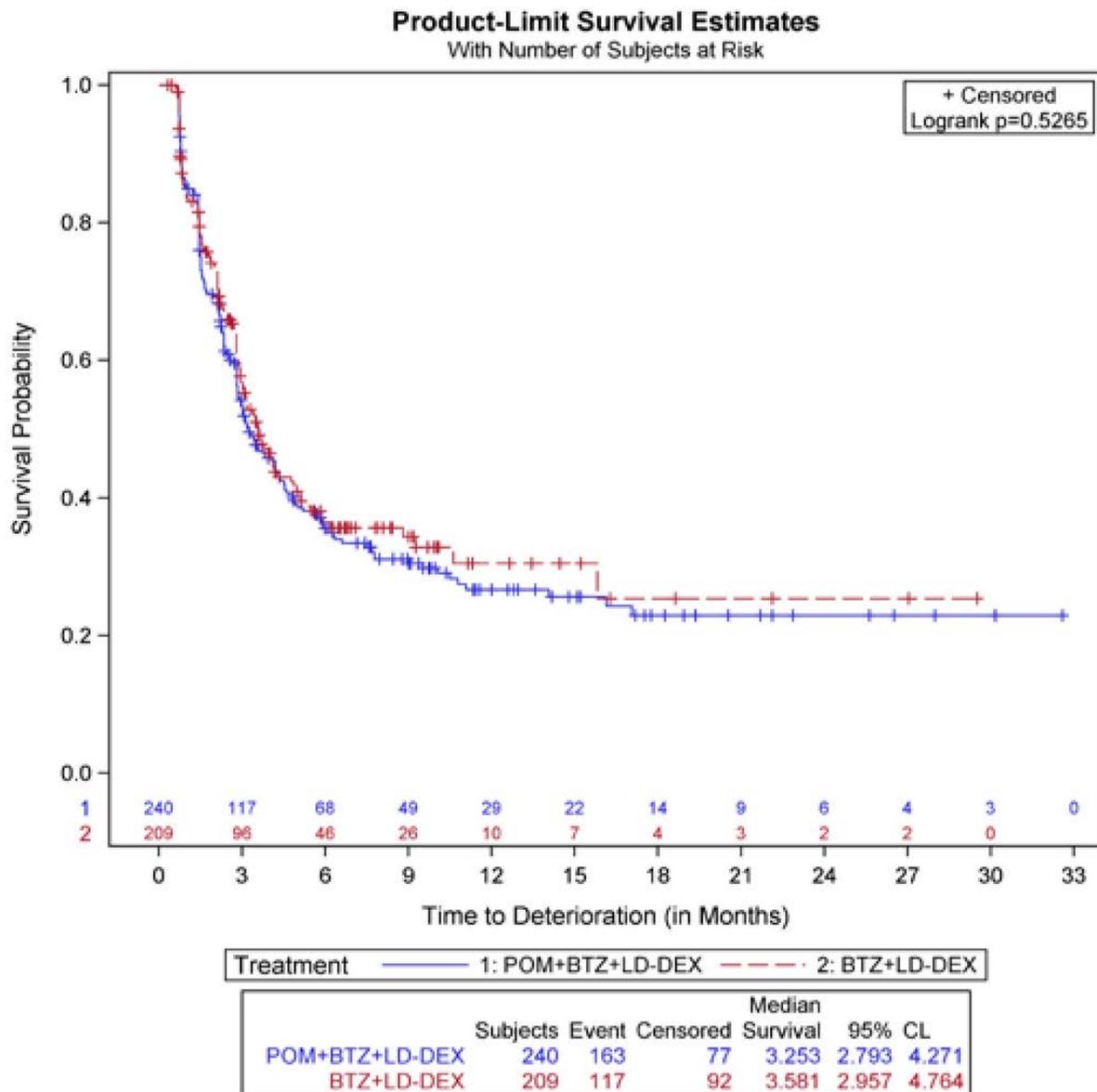


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne physische Funktion (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017)

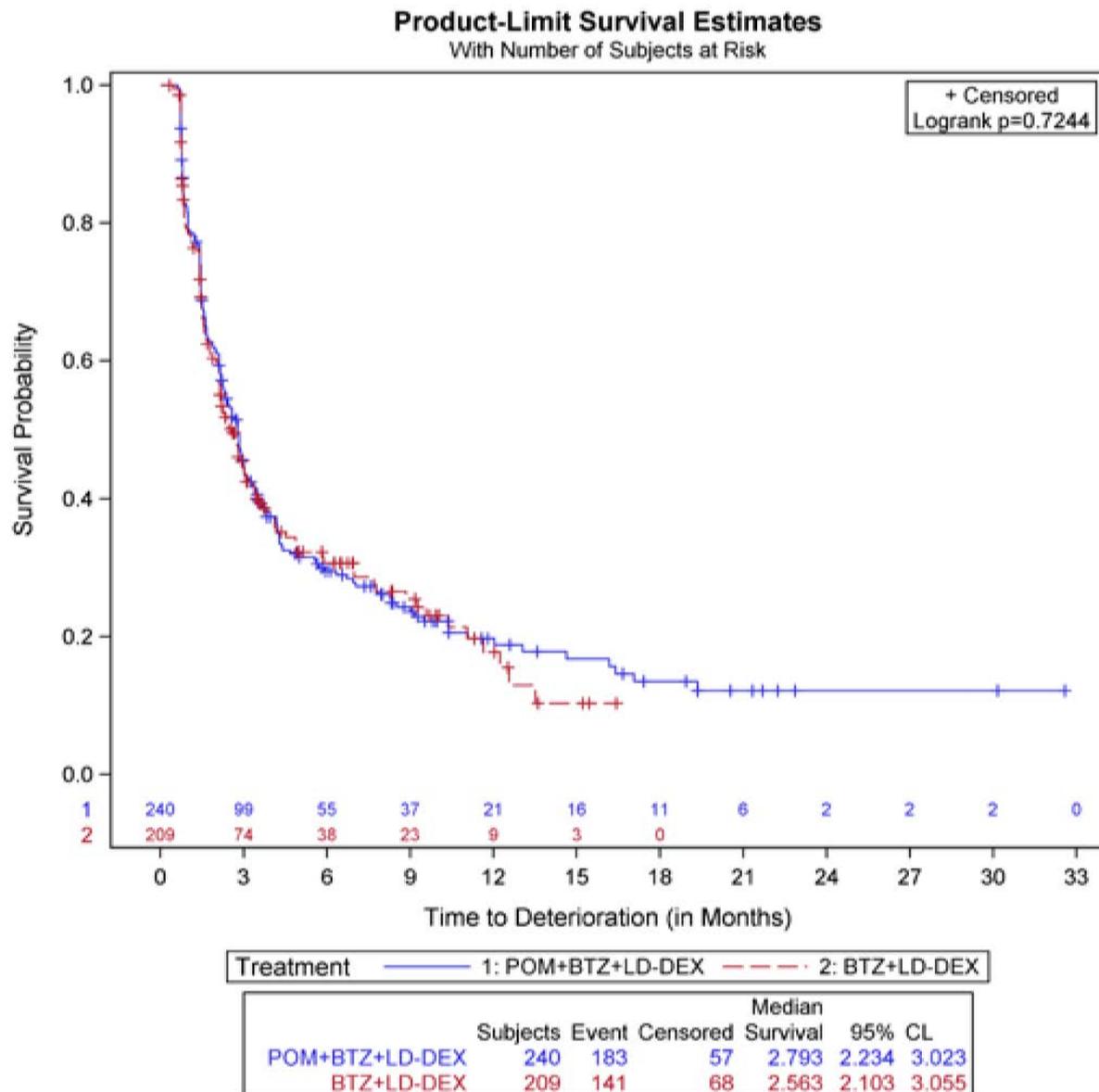


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne Rollenfunktion (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017)

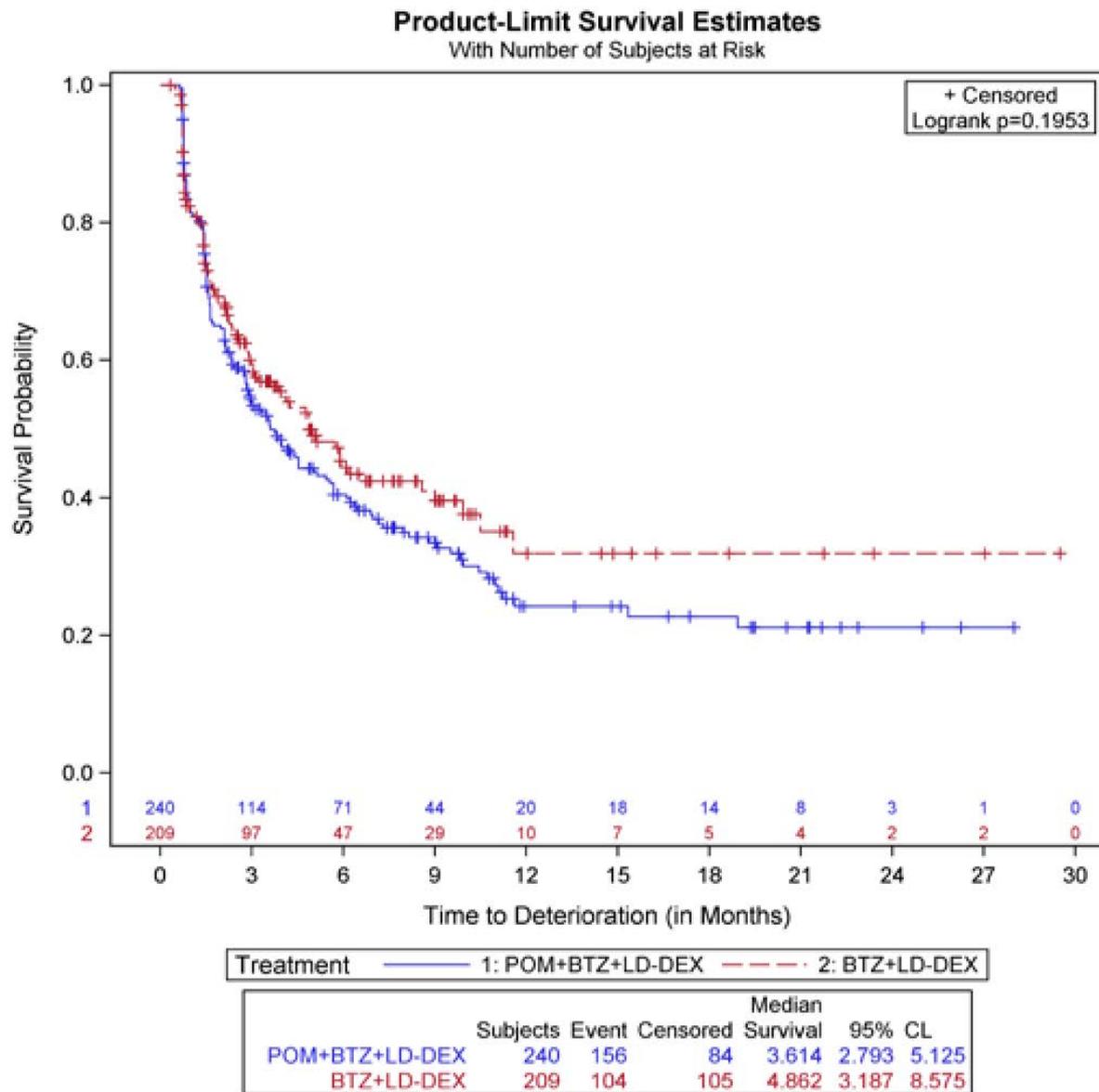


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne kognitive Funktion (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017)

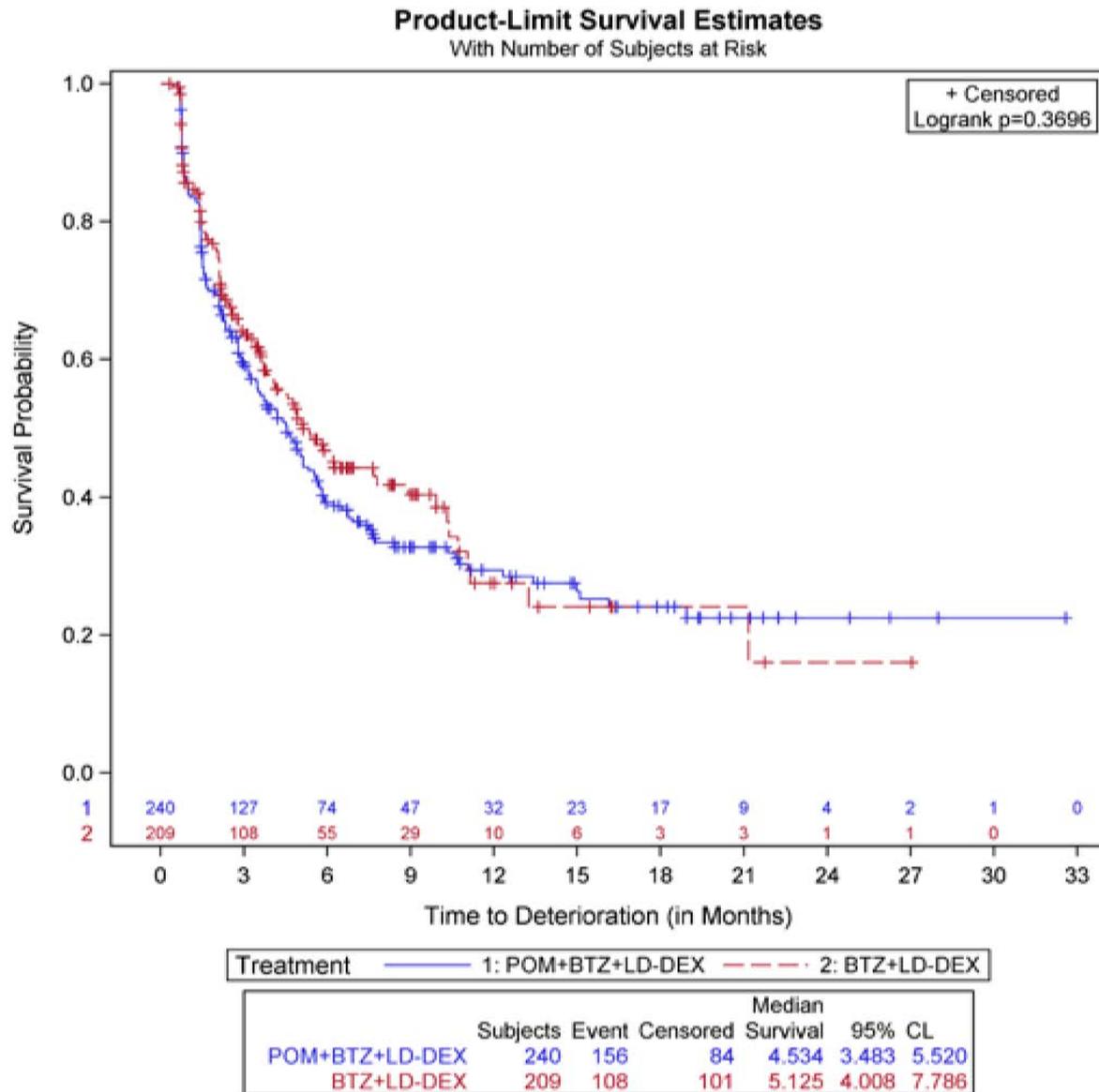


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne emotionale Funktion (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017)

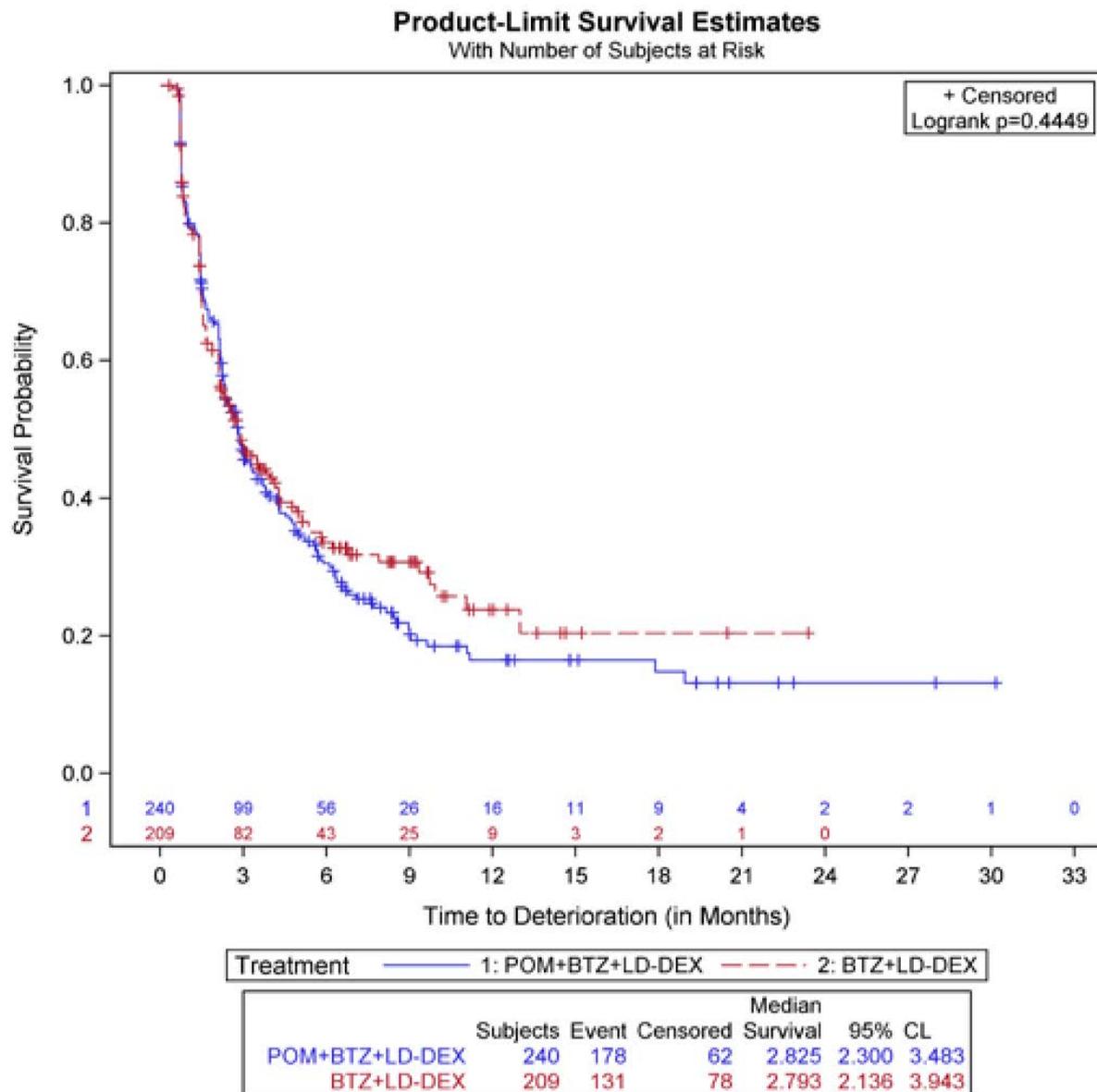


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne soziale Funktion (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017)

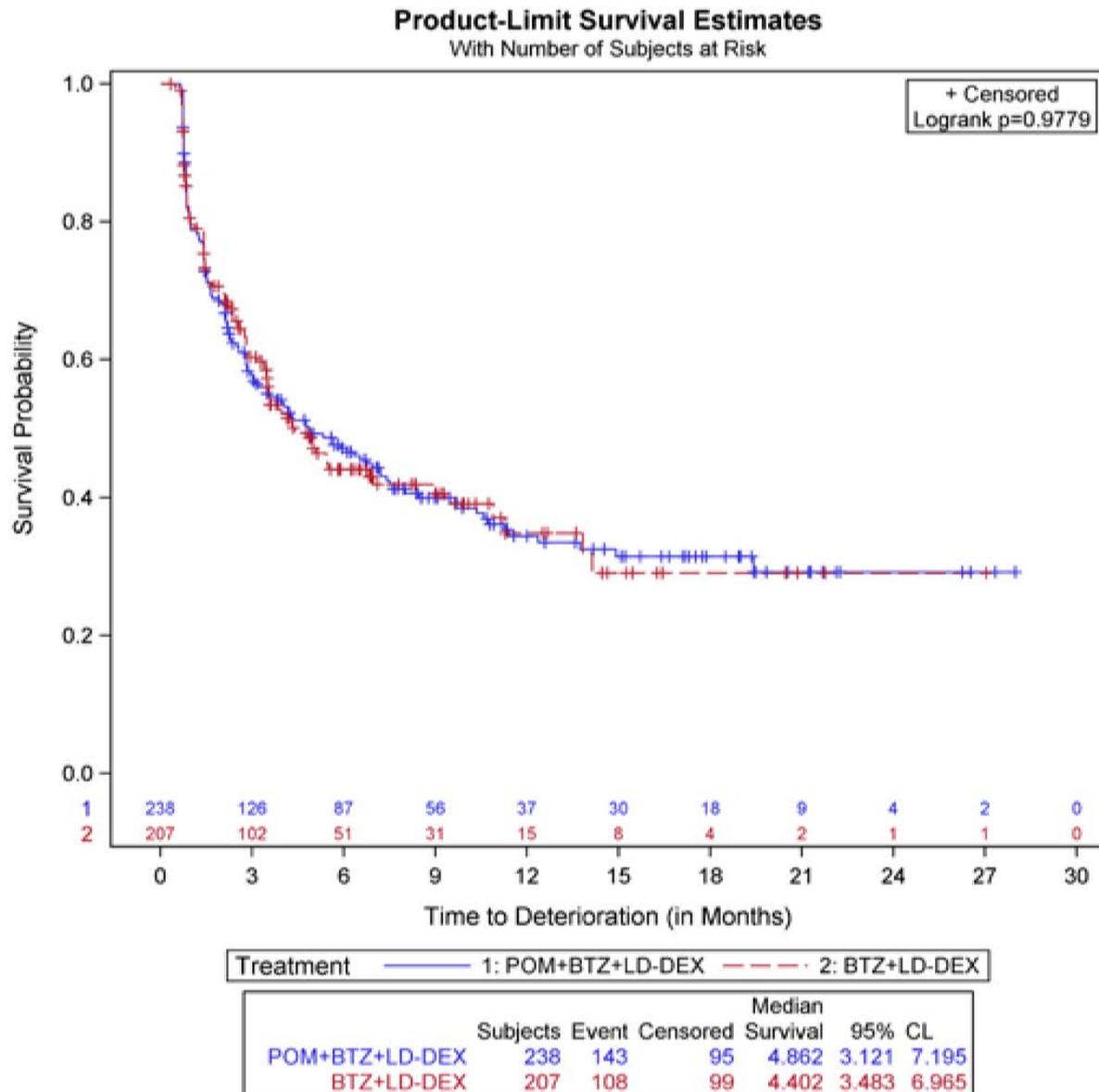


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-MY20, Domäne Zukunftsperspektiven (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017)

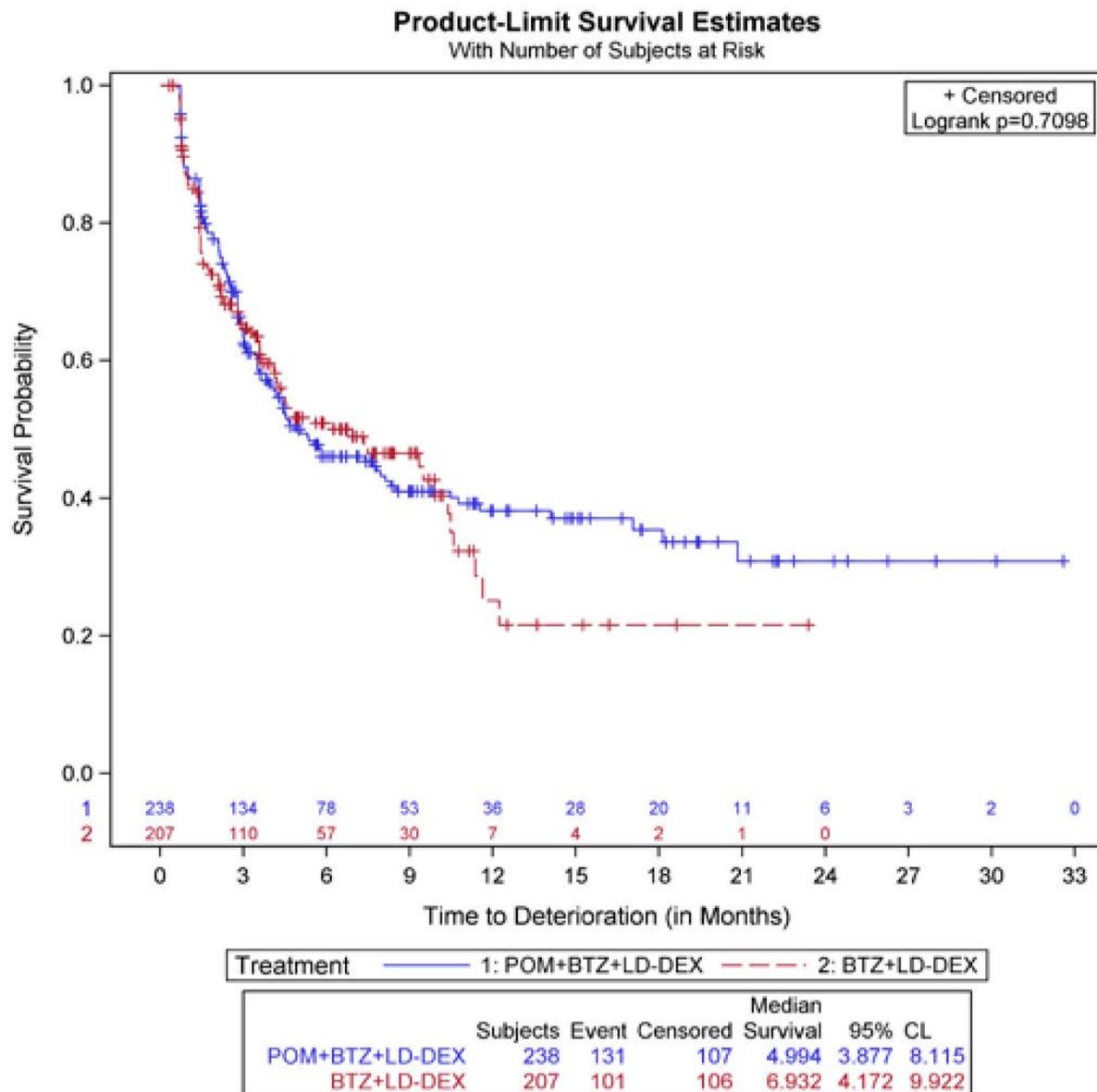


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-MY20, Domäne Körperbild (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017)

A.4 Nebenwirkungen

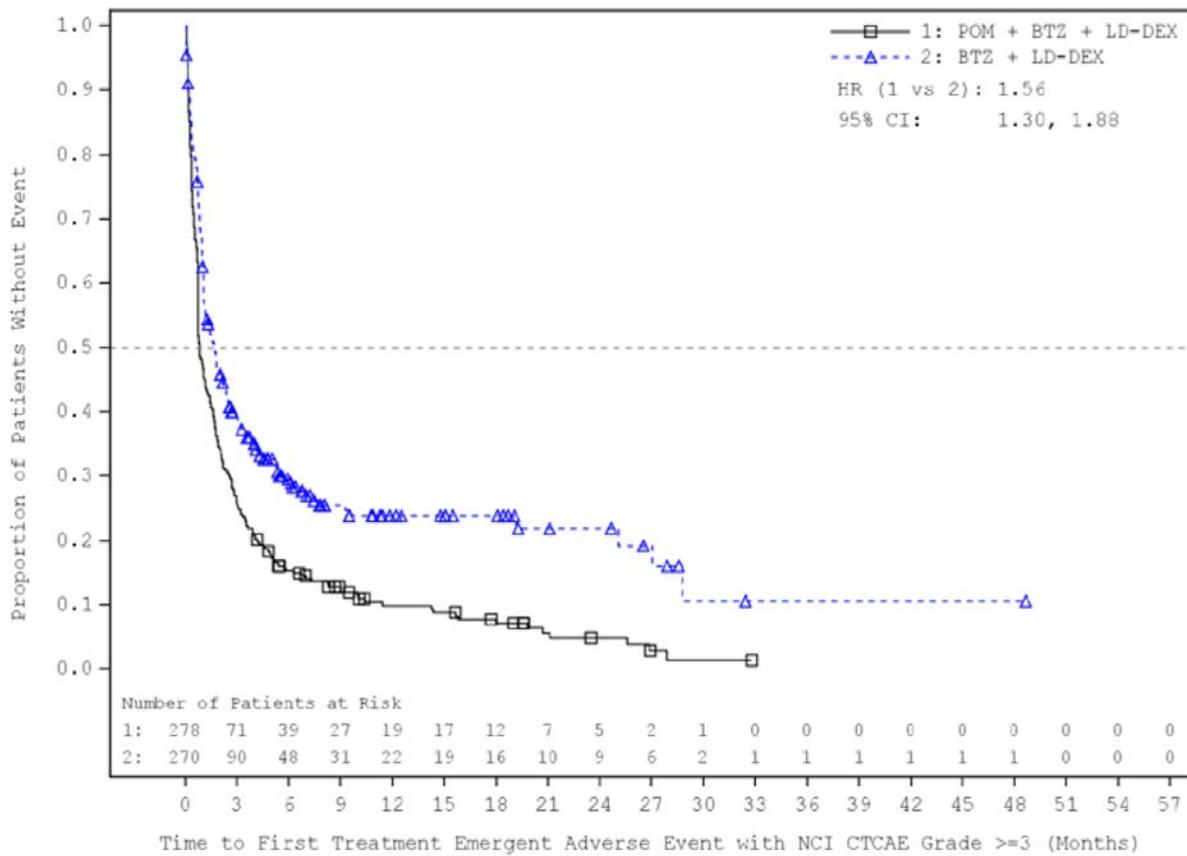


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (Studie MM-007, 2. Datenschnitt: 15.09.2018)

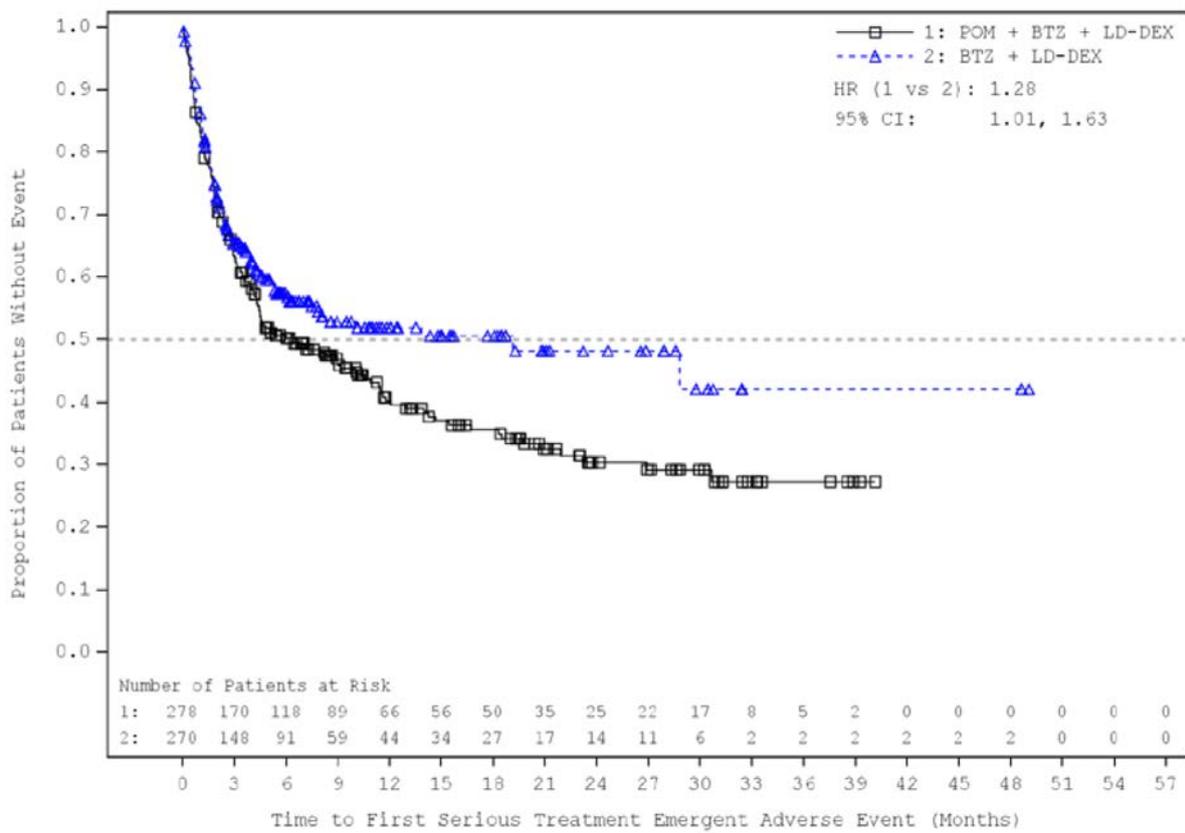


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zu SUEs (Studie MM-007, 2. Datenschnitt: 15.09.2018)

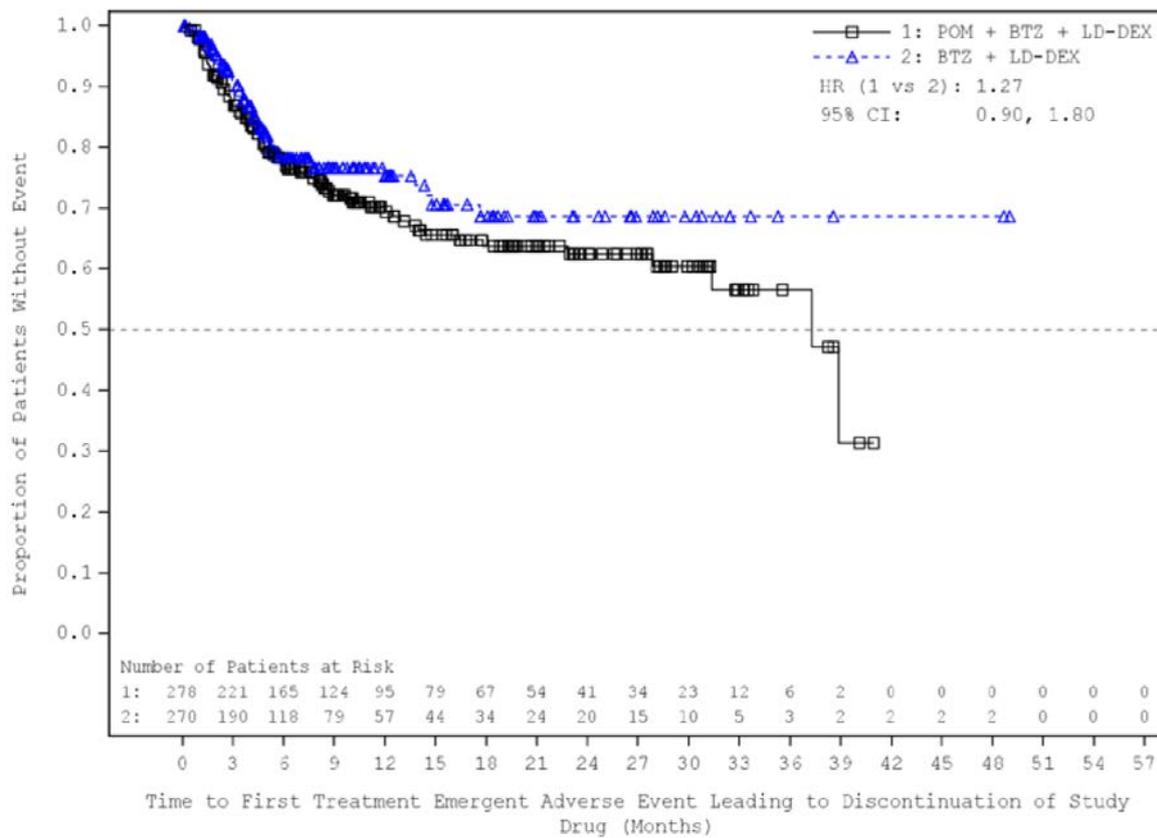


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente) (Studie MM-007, 2. Datenschnitt: 15.09.2018)

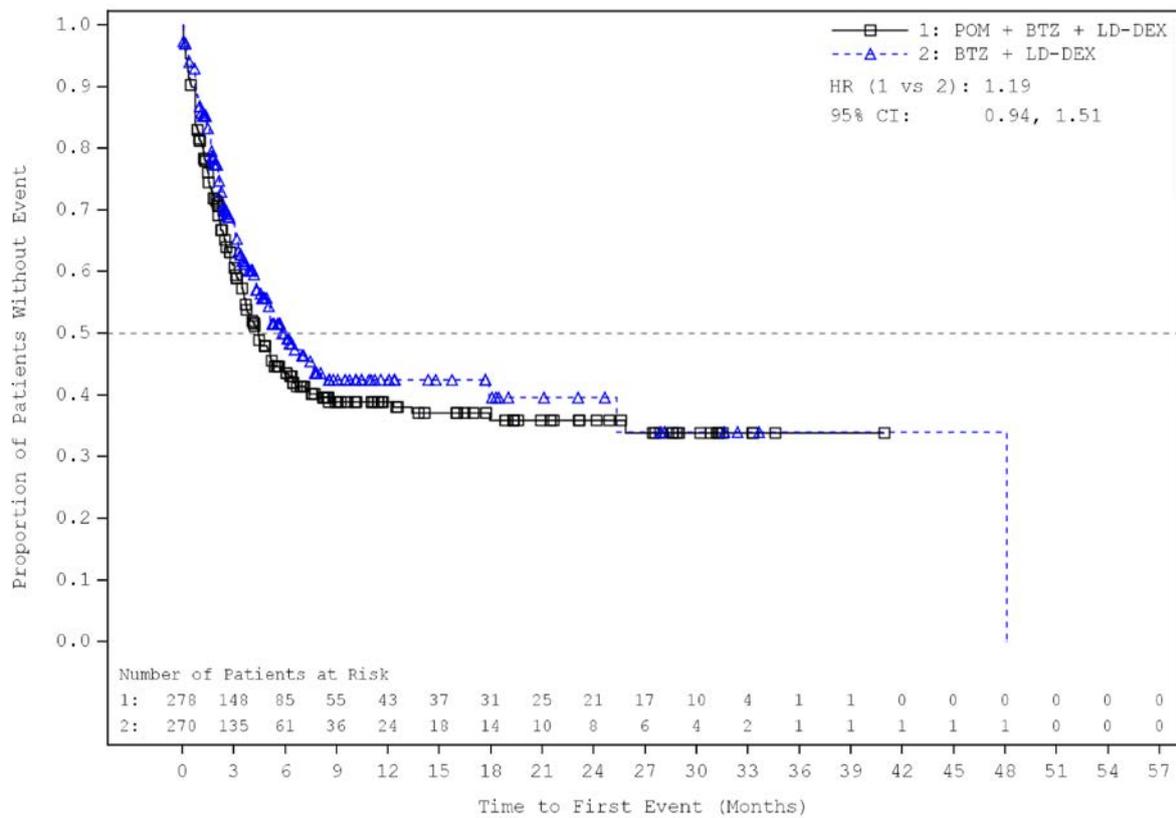


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zur peripheren Neuropathie (UE) (Studie MM-007, 2. Datenschnitt: 15.09.2018)

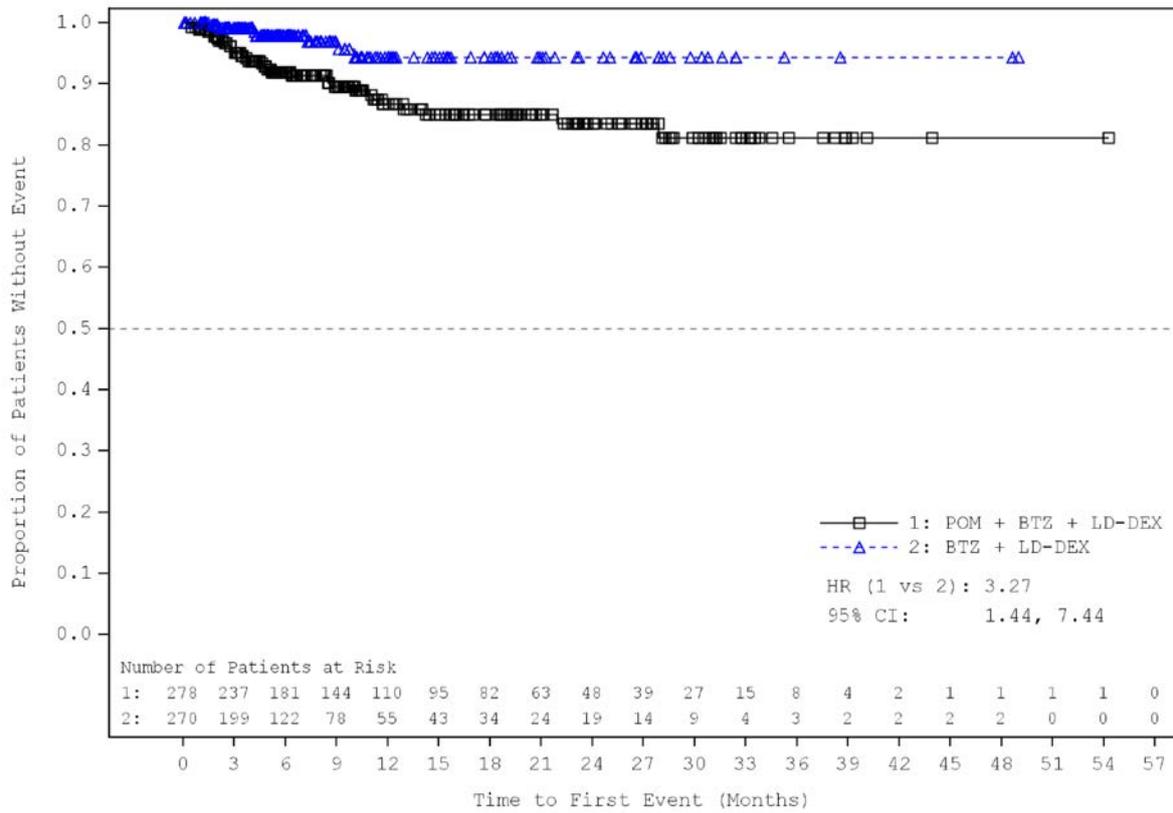


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum venösen thromboembolischen Ereignis (UE)
 (Studie MM-007, 2. Datenschnitt: 15.09.2018)

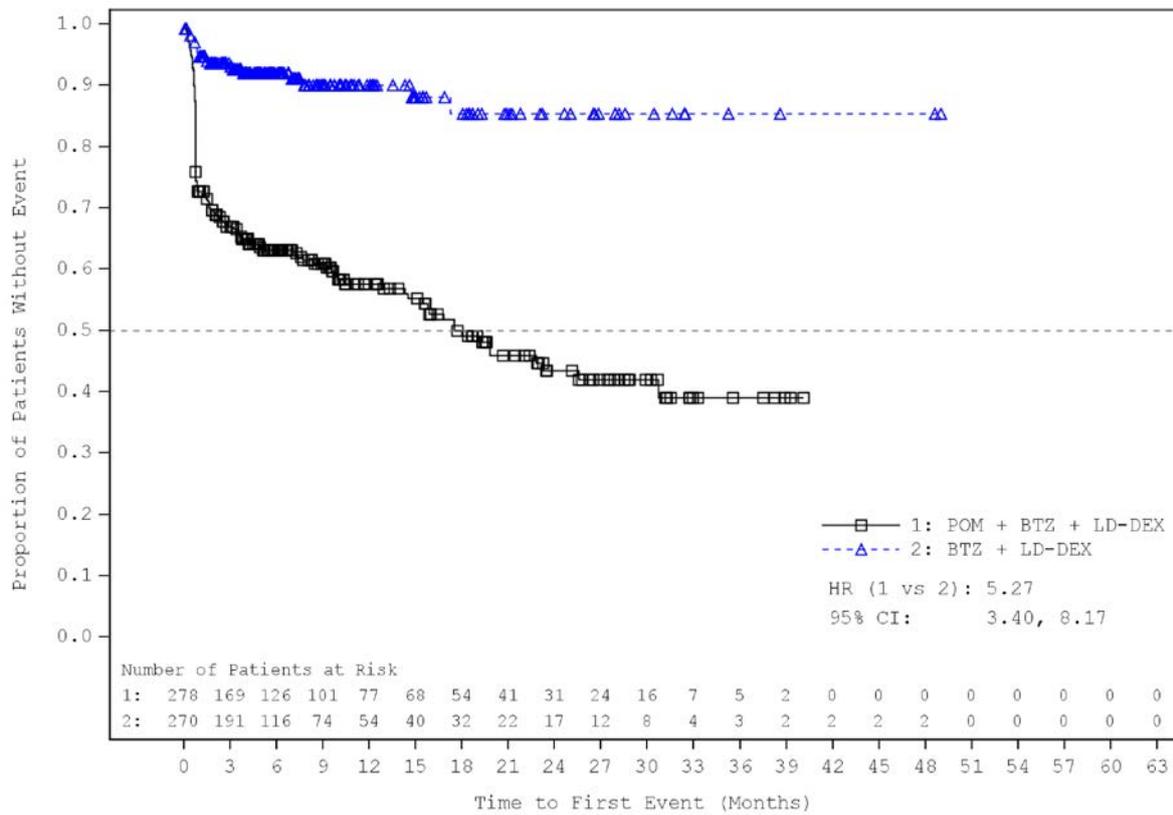


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zur Neutropenie (schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) (Studie MM-007, 2. Datenschnitt: 15.09.2018)

Anhang B – Subgruppenanalysen

B.1 Kaplan-Meier-Kurven

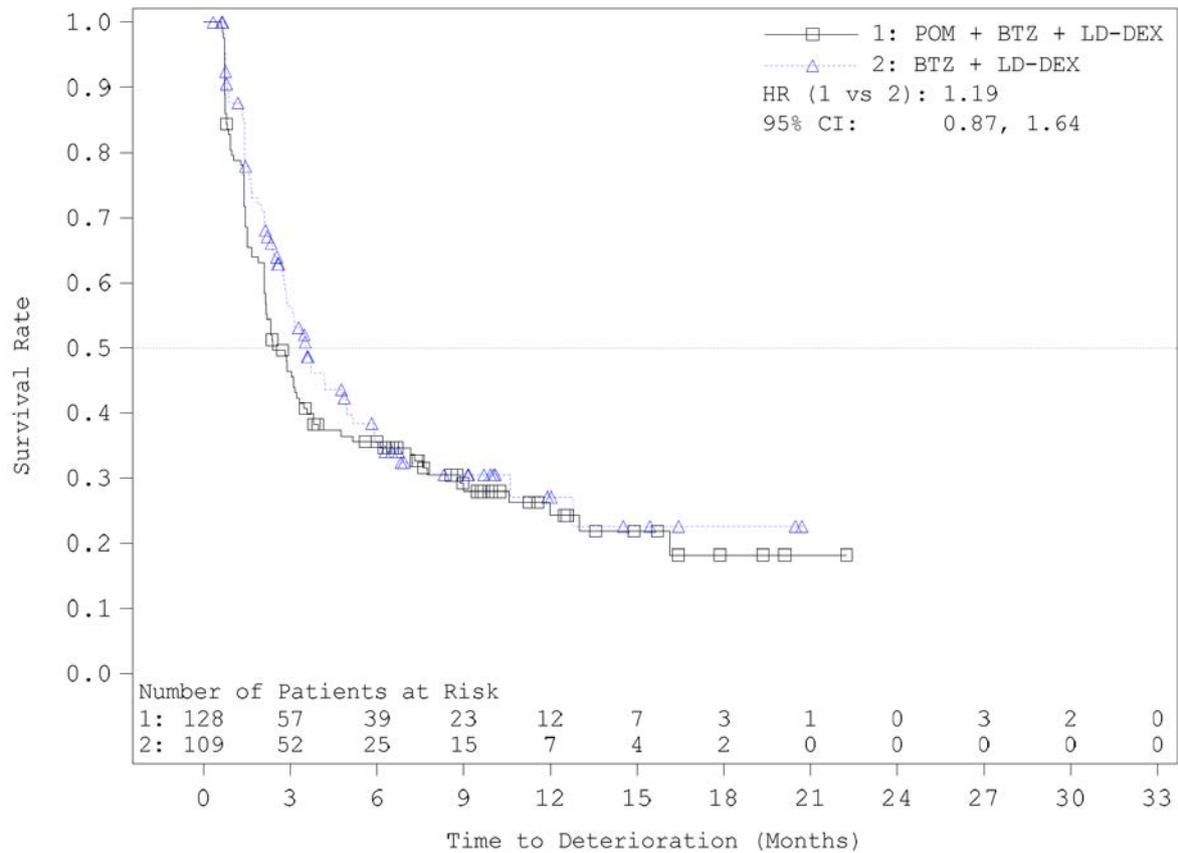


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne globaler Gesundheitszustand, Subgruppe Internationales-Staging-System-Stadium = I (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017)

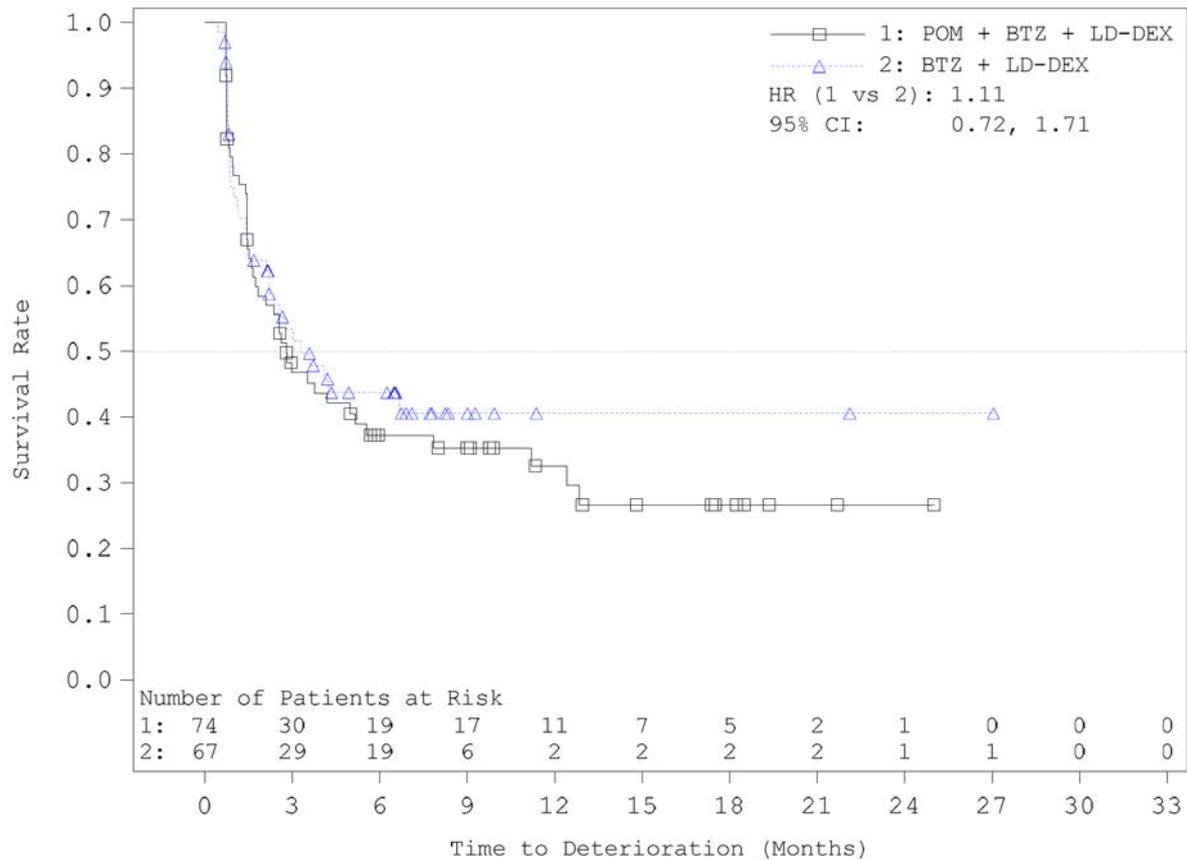


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne globaler Gesundheitszustand, Subgruppe Internationales-Staging-System-Stadium = II (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017)

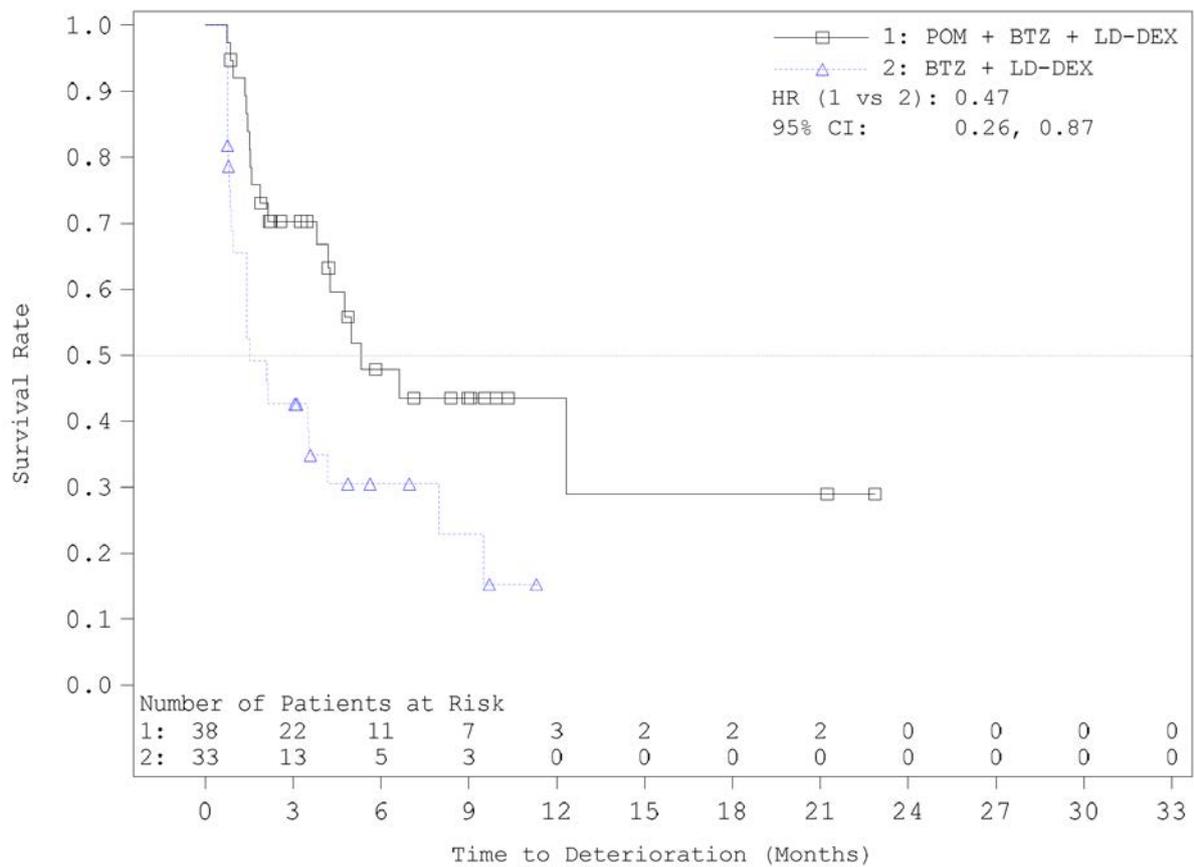


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne globaler Gesundheitszustand, Subgruppe Internationales-Staging-System-Stadium = III (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017)

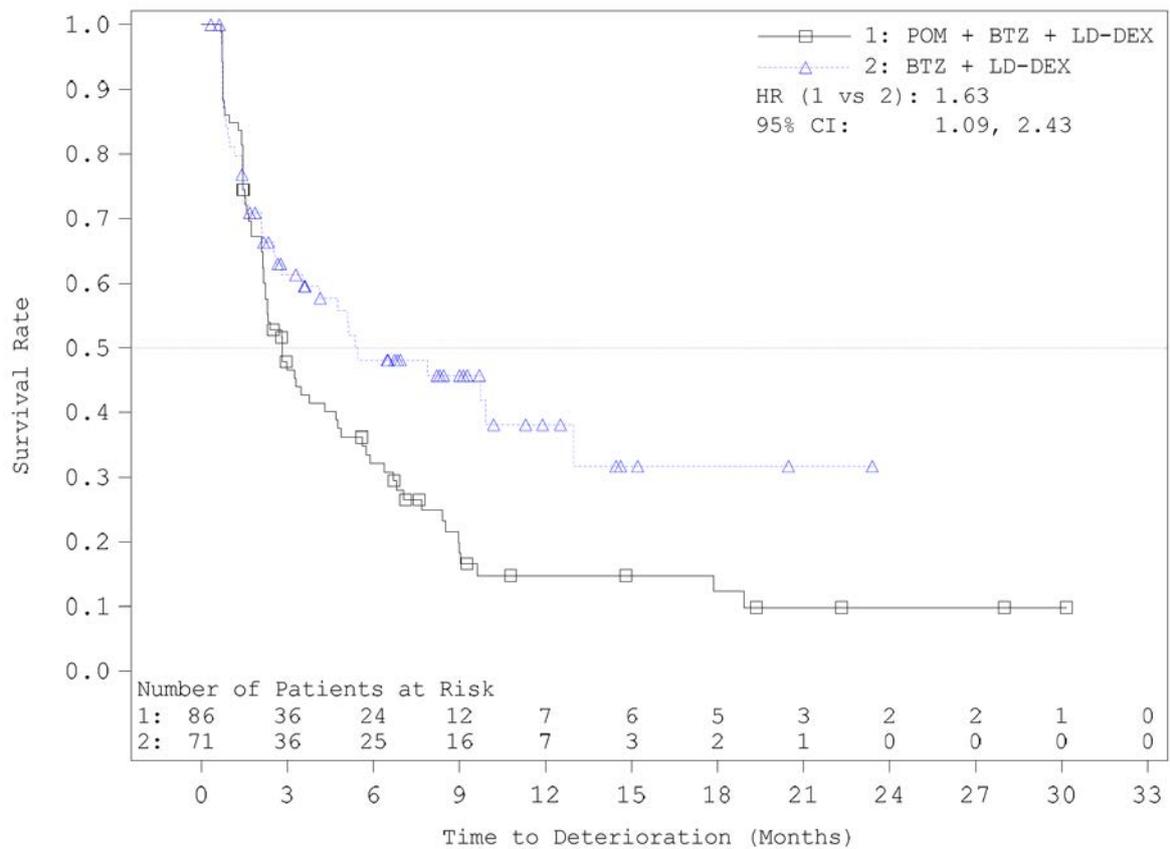


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne soziale Funktion, Subgruppe Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime = 1 (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017)

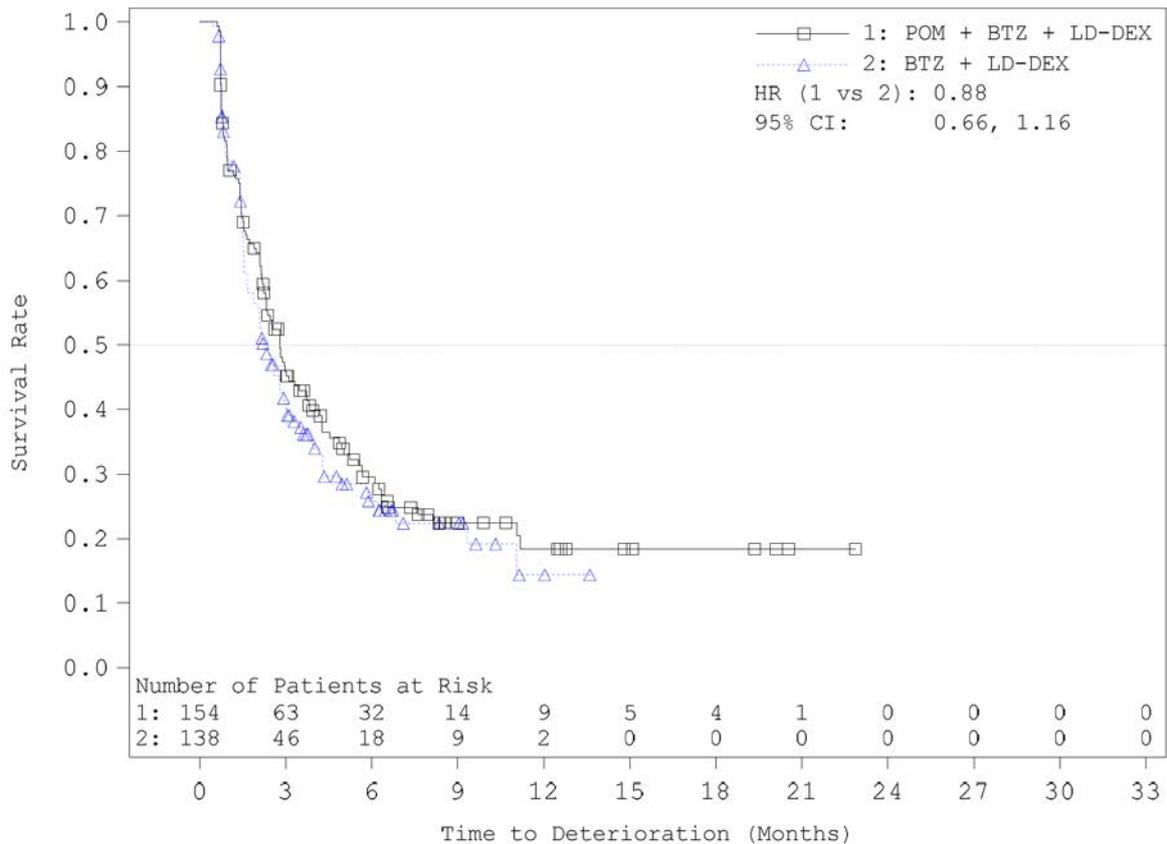


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30, Domäne soziale Funktion, Subgruppe Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime > 1 (Studie MM-007, 1. Datenschnitt: 26.10.2017)

B.2 Forest Plot

Pomalidomid vs. Placebo
 Globaler Gesundheitsstatus

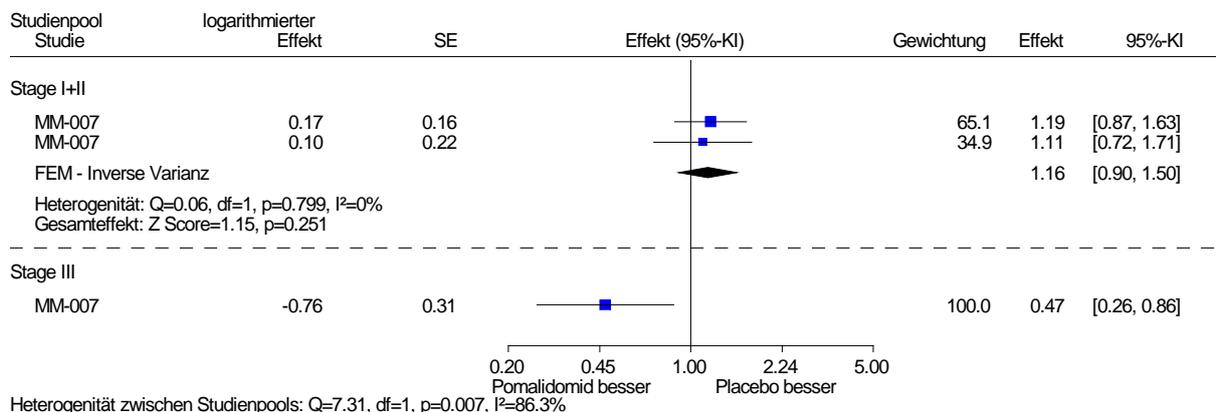


Abbildung 31: Forest Plot für aggregierte Subgruppen mit homogenen Effekten (ISS Stadien I und II) Studie MM-007 (1. Datenschnitt: 26.10.2017)

Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung [MedDRA] jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente) erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason N = 278	Bortezomib + Dexamethason N = 270
MM-007		
Gesamtrate UEs (2. Datenschnitt)	278 (100,0)	264 (97,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	229 (82,4)	179 (66,3)
Infektion der oberen Atemwege	65 (23,4)	51 (18,9)
Pneumonie	53 (19,1)	37 (13,7)
Bronchitis	40 (14,4)	21 (7,8)
Harnwegsinfektion	32 (11,5)	28 (10,4)
virale Infektion der oberen Atemwege	34 (12,2)	16 (5,9)
Grippe	34 (12,2)	15 (5,6)
Atemwegsinfektion	24 (8,6)	15 (5,6)
Konjunktivitis	22 (7,9)	16 (5,9)
Infektion der unteren Atemwege	23 (8,3)	9 (3,3)
orale Candidose	12 (4,3)	7 (2,6)
Pharyngitis	10 (3,6)	5 (1,9)
Herpes Zoster	10 (3,6)	4 (1,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason N = 278	Bortezomib + Dexamethason N = 270
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	218 (78,4)	173 (64,1)
Ermuedung	106 (38,1)	72 (26,7)
Oedem peripher	99 (35,6)	54 (20,0)
Fieber	72 (25,9)	33 (12,2)
Asthenie	51 (18,3)	48 (17,8)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	14 (5,0)	13 (4,8)
grippeaehnliche Erkrankung	13 (4,7)	9 (3,3)
Unwohlsein	9 (3,2)	10 (3,7)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	6 (2,2)	12 (4,4)
Periphere Schwellung	12 (4,3)	6 (2,2)
Erythem an der Injektionsstelle	5 (1,8)	10 (3,7)
Erkrankungen des Nervensystems	208 (74,8)	164 (60,7)
periphere sensorische Neuropathie	133 (47,8)	103 (38,1)
Schwindelgefuehl	49 (17,6)	29 (10,7)
Kopfschmerz	32 (11,5)	25 (9,3)
Tremor	31 (11,2)	8 (3,0)
periphere sensomotorische Neuropathie	16 (5,8)	12 (4,4)
Synkope	17 (6,1)	11 (4,1)
Geschmacksstoerung	18 (6,5)	8 (3,0)
Hypoaesthesie	7 (2,5)	15 (5,6)
Paraesthesie	17 (6,1)	5 (1,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	201 (72,3)	170 (63,0)
Diarrhoe	99 (35,6)	83 (30,7)
Obstipation	105 (37,8)	66 (24,4)
Uebelkeit	51 (18,3)	57 (21,1)
Erbrechen	35 (12,6)	28 (10,4)
Abdominalschmerz	30 (10,8)	19 (7,0)
Dyspepsie	19 (6,8)	25 (9,3)
Schmerzen Oberbauch	23 (8,3)	16 (5,9)
Mundtrockenheit	17 (6,1)	10 (3,7)
Bauch aufgetrieben	15 (5,4)	6 (2,2)
gastrooesophageale Refluxerkrankung	12 (4,3)	8 (3,0)
Stomatitis	17 (6,1)	1 (0,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason N = 278	Bortezomib + Dexamethason N = 270
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	198 (71,2)	144 (53,3)
Thrombozytopenie	106 (38,1)	104 (38,5)
Neutropenie	144 (51,8)	29 (10,7)
Anaemie	82 (29,5)	74 (27,4)
Leukopenie	33 (11,9)	9 (3,3)
Lymphopenie	12 (4,3)	8 (3,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	177 (63,7)	124 (45,9)
Rueckenschmerzen	55 (19,8)	38 (14,1)
Schmerz in einer Extremitaet	39 (14,0)	38 (14,1)
Arthralgie	36 (12,9)	32 (11,9)
Muskelschwaechе	39 (14,0)	13 (4,8)
Muskelspasmen	29 (10,4)	16 (5,9)
Knochenschmerzen	23 (8,3)	15 (5,6)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	22 (7,9)	14 (5,2)
Myalgie	15 (5,4)	11 (4,1)
Wirbelsaeulenschmerz	13 (4,7)	8 (3,0)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	12 (4,3)	7 (2,6)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	146 (52,5)	114 (42,2)
Hypokaliaemie	44 (15,8)	30 (11,1)
Hyperglykaemie	42 (15,1)	29 (10,7)
Appetit vermindert	26 (9,4)	26 (9,6)
Hypokalzaemie	19 (6,8)	10 (3,7)
Hypomagnesiaemie	19 (6,8)	7 (2,6)
Hypophosphataemie	16 (5,8)	9 (3,3)
Dehydratation	13 (4,7)	9 (3,3)
Hyponatriaemie	10 (3,6)	10 (3,7)
Hyperkaliaemie	12 (4,3)	6 (2,2)
Hyperurikaemie	8 (2,9)	10 (3,7)
Hyperkalzaemie	11 (4,0)	5 (1,9)
Hypalbuminaemie	10 (3,6)	2 (0,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason N = 278	Bortezomib + Dexamethason N = 270
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	144 (51,8)	110 (40,7)
Husten	63 (22,7)	45 (16,7)
Dyspnoe	59 (21,2)	33 (12,2)
Schmerzen im Oropharynx	16 (5,8)	16 (5,9)
Husten mit Auswurf	15 (5,4)	13 (4,8)
Epistaxis	13 (4,7)	11 (4,1)
Belastungsdyspnoe	11 (4,0)	9 (3,3)
Lungenembolie	11 (4,0)	1 (0,4)
Psychiatrische Erkrankungen	98 (35,3)	88 (32,6)
Schlaflosigkeit	47 (16,9)	53 (19,6)
Angst	13 (4,7)	16 (5,9)
Depression	17 (6,1)	7 (2,6)
Stimmungsaenderung	12 (4,3)	4 (1,5)
Agitiertheit	10 (3,6)	5 (1,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	97 (34,9)	63 (23,3)
Ausschlag	29 (10,4)	9 (3,3)
trockene Haut	10 (3,6)	8 (3,0)
Erythem	8 (2,9)	10 (3,7)
Pruritus	11 (4,0)	6 (2,2)
Hyperhidrosis	10 (3,6)	4 (1,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	87 (31,3)	60 (22,2)
unabsichtliche Ueberdosierung	34 (12,2)	11 (4,1)
Sturz	17 (6,1)	10 (3,7)
Kontusion	12 (4,3)	12 (4,4)
Untersuchungen	81 (29,1)	65 (24,1)
Gewicht erniedrigt	17 (6,1)	17 (6,3)
Gewicht erhoehrt	17 (6,1)	17 (6,3)
Kreatinin im Blut erhoehrt	11 (4,0)	9 (3,3)
Alaninaminotransferase erhoehrt	15 (5,4)	3 (1,1)
Aspartataminotransferase erhoehrt	10 (3,6)	3 (1,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason N = 278	Bortezomib + Dexamethason N = 270
Gefaesserkrankungen	86 (30,9)	54 (20,0)
Hypertonie	21 (7,6)	21 (7,8)
Hypotonie	25 (9,0)	14 (5,2)
tiefe Beinvenenthrombose	14 (5,0)	5 (1,9)
Augenerkrankungen	69 (24,8)	50 (18,5)
Sehen verschwommen	13 (4,7)	9 (3,3)
Katarakt	18 (6,5)	2 (0,7)
Sehverschlechterung	13 (4,7)	5 (1,9)
Trockenes Auge	11 (4,0)	4 (1,5)
Herzerkrankungen	66 (23,7)	40 (14,8)
Vorhofflimmern	28 (10,1)	5 (1,9)
Tachykardie	9 (3,2)	12 (4,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	59 (21,2)	29 (10,7)
akute Nierenschaedigung	16 (5,8)	10 (3,7)
Dysurie	11 (4,0)	2 (0,7)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	27 (9,7)	19 (7,0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	17 (6,1)	12 (4,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	14 (5,0)	9 (3,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	12 (4,3)	11 (4,1)
Endokrine Erkrankungen	12 (4,3)	10 (3,7)
Erkrankungen des Immunsystems	10 (3,6)	6 (2,2)
a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 25: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason N = 278	Bortezomib + Dexamethason N = 270
MM-007		
Gesamtrate SUEs (2. Datenschnitt)	169 (60,8)	116 (43,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	98 (35,3)	50 (18,5)
Pneumonie	33 (11,9)	17 (6,3)
Grippe	10 (3,6)	4 (1,5)
Infektion der unteren Atemwege	10 (3,6)	4 (1,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	25 (9,0)	20 (7,4)
Fieber	11 (4,0)	5 (1,9)
Erkrankungen des Nervensystems	23 (8,3)	17 (6,3)
Herzerkrankungen	28 (10,1)	10 (3,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (7,2)	15 (5,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	18 (6,5)	12 (4,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13 (4,7)	10 (3,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	14 (5,0)	6 (2,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (4,0)	7 (2,6)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	11 (4,0)	6 (2,2)
Gefaesserkrankungen	10 (3,6)	7 (2,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (3,6)	6 (2,2)
a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 26: Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente) – RCT, direkter Vergleich:
 Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason N = 278	Bortezomib + Dexamethason N = 270
MM-007		
Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente) (2. Datenschnitt)	83 (29,9)	52 (19,3)
Erkrankungen des Nervensystems	40 (14,4)	31 (11,5)
periphere sensorische Neuropathie	28 (10,1)	21 (7,8)
periphere sensomotorische Neuropathie	6 (2,2)	3 (1,1)
periphere motorische Neuropathie	1 (0,4)	2 (0,7)
Schwindelgefuehl	1 (0,4)	1 (0,4)
Amnesie	0 (0)	1 (0,4)
kognitive Stoerung	0 (0)	1 (0,4)
Demenz	0 (0)	1 (0,4)
Dysaesthesie	0 (0)	1 (0,4)
Enzephalopathie	1 (0,4)	0 (0)
Epilepsie	1 (0,4)	0 (0)
Guillain-Barré-Syndrom	1 (0,4)	0 (0)
Neuralgie	1 (0,4)	0 (0)
Paraesthesie	1 (0,4)	0 (0)
Synkope	1 (0,4)	0 (0)
Tremor	1 (0,4)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (4,3)	3 (1,1)
Ermuedung	5 (1,8)	1 (0,4)
Oedem peripher	3 (1,1)	1 (0,4)
Asthenie	1 (0,4)	0 (0)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (0,4)	0 (0)
Unwohlsein	0 (0)	1 (0,4)
Oedem	1 (0,4)	0 (0)
Fieber	1 (0,4)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	8 (2,9)	5 (1,9)
Bronchitis	2 (0,7)	1 (0,4)
Pneumonie	2 (0,7)	1 (0,4)
Bronchiolitis	1 (0,4)	0 (0)
bronchopulmonale Aspergillose	0 (0)	1 (0,4)
Erysipel	1 (0,4)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente) – RCT, direkter Vergleich:
Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason N = 278	Bortezomib + Dexamethason N = 270
	Grippe	1 (0,4)
Lungeninfektion	0 (0)	1 (0,4)
Pneumonie durch Staphylokokken	1 (0,4)	0 (0)
Septischer Schock	1 (0,4)	0 (0)
Staphylokokken-Bakteriaemie	1 (0,4)	0 (0)
Urosepsis	0 (0)	1 (0,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (1,4)	5 (1,9)
Diarrhoe	2 (0,7)	2 (0,7)
Bauch aufgetrieben	0 (0)	1 (0,4)
Abdominalschmerz	0 (0)	1 (0,4)
Schmerzen Oberbauch	0 (0)	1 (0,4)
Haemorrhoidalblutung	0 (0)	1 (0,4)
Pankreatitis akut	1 (0,4)	0 (0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	1 (0,4)	0 (0)
Herzerkrankungen	6 (2,2)	2 (0,7)
Herzinsuffizienz	1 (0,4)	1 (0,4)
Akuter Myokardinfarkt	0	1 (0,4)
Vorhofflimmern	1 (0,4)	0 (0)
Vorhofflattern	1 (0,4)	0 (0)
Atrioventrikulaerer Block zweiten Grades	1 (0,4)	0 (0)
Linksschenkelblock	1 (0,4)	0 (0)
Herz- und Atemstillstand	1 (0,4)	0 (0)
Funktionsstoerung des linken Ventrikels	0 (0)	1 (0,4)
Sinustachykardie	0 (0)	1 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (2,5)	1 (0,4)
Dyspnoe	3 (1,1)	0 (0)
Lungenembolie	3 (1,1)	0 (0)
Dysphonie	1 (0,4)	0 (0)
Pneumonitis	0 (0)	1 (0,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (1,4)	3 (1,1)
Thrombozytopenie	2 (0,7)	2 (0,7)
Anaemie	0 (0)	2 (0,7)
Neutropenie	2 (0,7)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente) – RCT, direkter Vergleich:
 Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason N = 278	Bortezomib + Dexamethason N = 270
	Gefaesserkrankungen	5 (1,8)
tiefe Beinvenenthrombose	2 (0,7)	1 (0,4)
Hypertonie	2 (0,7)	0 (0)
Orthostasesyndrom	1 (0,4)	1 (0,4)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	5 (1,8)	1 (0,4)
Hyperglykaemie	2 (0,7)	0 (0)
Appetit vermindert	1 (0,4)	0 (0)
Ueberwaesserung	1 (0,4)	0 (0)
Hyperurikaemie	0 (0)	1 (0,4)
Diabetes mellitus Typ 2	1 (0,4)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (1,1)	3 (1,1)
Stimmungsaenderung	1 (0,4)	1 (0,4)
anomales Verhalten	1 (0,4)	0 (0)
Angst	1 (0,4)	0 (0)
Depression	0 (0)	1 (0,4)
Stimmungsschwankungen	0 (0)	1 (0,4)
Augenerkrankungen	3 (1,1)	2 (0,7)
Sehen verschwommen	2 (0,7)	1 (0,4)
Blepharitis	0 (0)	1 (0,4)
Katarakt	1 (0,4)	0 (0)
Untersuchungen	4 (1,4)	1 (0,4)
Gewicht erniedrigt	2 (0,7)	0 (0)
Kreatinin im Blut erhoeht	1 (0,4)	0 (0)
Magnesium im Blut erniedrigt	1 (0,4)	0 (0)
Gewicht erhoeht	0 (0)	1 (0,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (0,7)	2 (0,7)
Arthralgie	2 (0,7)	0 (0)
Muskelschwaechе	0 (0)	1 (0,4)
Myalgie	1 (0,4)	0 (0)
Schmerz in einer Extremitaet	0 (0)	1 (0,4)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,4)	1 (0,4)
Karzinom der Bronchien	0 (0)	1 (0,4)
Skrotalkarzinom	1 (0,4)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente) – RCT, direkter Vergleich:
Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason N = 278	Bortezomib + Dexamethason N = 270
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (0,7)	0 (0)
chronische Nierenerkrankung	1 (0,4)	0 (0)
Harnretention	1 (0,4)	0 (0)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	0 (0)	1 (0,4)
Schwangerschaft	0 (0)	1 (0,4)

a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;
UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 27: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich:
 Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason N = 278	Bortezomib + Dexamethason N = 270
MM-007		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), 2. Datenschnitt	258 (92,8)	193 (71,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	163 (58,6)	112 (41,5)
Thrombozytopenie	78 (28,1)	79 (29,3)
Neutropenie	126 (45,3)	24 (8,9)
Anaemie	40 (14,4)	39 (14,4)
Leukopenie	15 (5,4)	5 (1,9)
Lymphopenie	12 (4,3)	7 (2,6)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	93 (33,5)	50 (18,5)
Pneumonie	33 (11,9)	17 (6,3)
Stoffwechsel- und Ernahrungsstoerungen	74 (26,6)	50 (18,5)
Hyperglykaemie	26 (9,4)	13 (4,8)
Hypokaliaemie	18 (6,5)	11 (4,1)
Hypophosphataemie	11 (4,0)	7 (2,6)
Erkrankungen des Nervensystems	60 (21,6)	36 (13,3)
periphere sensorische Neuropathie	23 (8,3)	12 (4,4)
Synkope	16 (5,8)	10 (3,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	53 (19,1)	32 (11,9)
Ermuedung	25 (9,0)	11 (4,1)
Asthenie	10 (3,6)	8 (3,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	40 (14,4)	21 (7,8)
Diarrhoe	21 (7,6)	10 (3,7)
Untersuchungen	23 (8,3)	17 (6,3)
Herzerkrankungen	24 (8,6)	13 (4,8)
Vorhofflimmern	10 (3,6)	2 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	24 (8,6)	13 (4,8)
Lungenembolie	11 (4,0)	1 (0,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	20 (7,2)	16 (5,9)
Gefaesserkrankungen	19 (6,8)	8 (3,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	19 (6,8)	6 (2,2)
Psychiatrische Erkrankungen	13 (4,7)	5 (1,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich:
 Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason N = 278	Bortezomib + Dexamethason N = 270
Augenerkrankungen	10 (3,6)	2 (0,7)

a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für
 Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1)
 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte
 kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?