

Nutzenbewertung

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO**

Wirkstoff: Panobinostat

Datum der Veröffentlichung: 4. Januar 2016

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Hintergrund.....	5
1. Einführung	7
2. Nutzenbewertung.....	8
2.1 Fragestellung	8
2.2 Zulassungsbegründende Studien	8
2.3 Liste der verwendeten Quellen	8
2.4 Studiencharakteristika.....	9
2.5 Endpunkte und Erhebungsinstrumente.....	23
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	35
2.7 Ergänzende Informationen aus PANORAMA-2	50
2.8 Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU.....	51
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen	52
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Panobinostat	52
3.2 Design und Methodik der Studien PANORAMA-1	52
3.3 Wirksamkeit	54
3.4 Lebensqualität.....	55
3.5 Sicherheit.....	56
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	57
5. Zusammenfassung der Bewertung.....	58
Referenzen.....	60

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie PANORAMA-1

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienmedikation in der Studie PANORAMA-1

Tabelle 3: Charakterisierung der Gesamtstichprobe und der zulassungskonformen Subgruppe in der Studie PANORAMA-1 (Ausgangslage)

Tabelle 4: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und/oder in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Tabelle 5: Verzerrungspotential der Studien PANORAMA-1, PANORAMA-2 auf Studienebene

Tabelle 6: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie PANORAMA-1

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Tabelle 11: Zensierungsgründe für PFS-Analysen

Tabelle 12: Allgemeine Angaben zum Status und zur Arzneimittelleinnahme der Teilnehmenden in der Studie PANORAMA-1 (Datenschnitt 10.09.2013)

Tabelle 13: Ergebnisse zur Mortalität in der zulassungskonformen Subgruppe aus PANORAMA-1 (Datenschnitt 18.08.2014)

Tabelle 14: Ergebnisse zur Morbidität in der zulassungskonformen Subgruppe aus PANORAMA-1 (Datenschnitt 18.08.2014)

Tabelle 15: Ergebnisse zur Lebensqualität in der Gesamtstichprobe von aus PANORAMA-1 (Datenschnitt 10.09.2013)

Tabelle 16: Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte – Zusammenfassung für die zulassungskonforme Subpopulation aus PANORAMA-1

Tabelle 17: UE mit Inzidenz ≥ 10 % für die zulassungskonforme Subpopulation aus PANORAMA-1

Tabelle 18: Zusammenfassende Darstellung der relevanten und verfügbaren Studienergebnisse aus PANORAMA-1

Abkürzungsverzeichnis

CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IF	Immunfixation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	International Staging System
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MW	Mittelwert
N	Anzahl
PEP	Proteinelektrophorese
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung
ZN	Zusatznutzen

Hintergrund

Panobinostat ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Panobinostat zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Panobinostat in seiner Sitzung am 22. Dezember 2015 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 1. Oktober 2015 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 4. Januar 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1. Einführung

Multiples Myelom

Das Multiple Myelom ist durch die maligne Neubildung von Plasmazellen charakterisiert, die sich im Knochenmark anreichern und infolgedessen zu Knochenabbau und Knochenmarksversagen führen [20]. Es macht etwa 10 bis 15 Prozent aller hämatologischen Neoplasien aus [11], mit ca. 4 bis 6/100 000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland [26]. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren. Die Symptome sind unspezifisch, häufig sind Müdigkeit, Knochenschmerzen, pathologische Frakturen, Infektneigung, Gewichtsverlust. Die Erkrankung ist nicht heilbar. Bei einer Mortalität von 2 bis 3/100 000 liegt das 5-Jahres-Überleben in Deutschland bei 40 Prozent [26].

Klinischen Leitlinien zufolge [20] sollte die Behandlung einer aktiven (symptomatischen) Erkrankung erfolgen wenn mindestens eines der so genannten CRAB-Kriterien zur Beurteilung der Krankheitsfolgen erfüllt ist: C - erhöhtes Kalzium im Blut (hypercalcemia), R - Funktionsstörung der Niere (renal insufficiency), A - Blutarmut (anemia), B - Knochenbeteiligung (bone lesions). Durch die Behandlung kann eine Remission von unterschiedlich langer Dauer erreicht werden. Wird die Erkrankung erneut aktiv (Rezidiv), muss wieder behandelt werden. Kann keine Remission erreicht werden, wird die Erkrankung als refraktär bezeichnet. In Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens stehen in Deutschland Proteasomeinhibitoren (Bortezomib), immunmodulatorische Substanzen (Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid), Kortikosteroide, Alkylanzien, Hochdosischemotherapeutika und die autologe oder allogene Stammzelltransplantation für eine patientenindividuelle Therapieplanung zur Verfügung.

Panobinostat

Panobinostat ist ein Histon-Deacetylase-Hemmer (HDAC-Inhibitor). Histon-Deacetylasen sind Enzyme, die am Ein- und Ausschalten von Genaktivitäten innerhalb von Zellen beteiligt sind. Beim Multiplen Myelom scheint Panobinostat Gene, die die Teilung und das Wachstum von Tumorzellen unterdrücken, im eingeschalteten Modus zu halten. Es wird angenommen, dass die Tumorzellen dadurch an einer weiteren Vermehrung gehindert und Prozesse zur Abtötung dieser Zellen aktiviert werden, was insgesamt zu einer Verlangsamung des Tumorwachstums führt [12].

Panobinostat ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben. Die Zulassung durch die Europäische Kommission wurde am 28. August 2015 erteilt. Seit dem 1. Oktober 2015 ist der Wirkstoff auf dem deutschen Markt verfügbar. In den USA ist Panobinostat seit dem 23. Februar 2014 zugelassen.

2. Nutzenbewertung

In diesem Abschnitt werden alle notwendigen Informationen zur Vorbereitung der Bewertung dargestellt.

2.1 Fragestellung

Panobinostat (Farydak®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

- in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben [21].

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotaler Studie

- Panobinostat or Placebo With Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma (PANORAMA-1, auch CLBH589D2308)

Supportive Studie(n)

- PANORAMA-2 (auch CLBH589DUS71)

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Panobinostat wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Panobinostat
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [11]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie PANORAMA-1

Weitere eingereichte, nicht zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Panobinostat verwendete Studien:

- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie PANORAMA-2

- weitere eingereichte Studien: CLBH589B2207 (Phase Ib), CLBH589B2203 (Phase II, Monotherapie), CLBH589DB1201 (Phase II, Japan), CLBH589D2001X (Phase IIIb, „expanded treatment protocol“)

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Panobinostat basieren auf der Zulassungsstudie PANORAMA-1. Die Studie, Baselinecharakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie Interventionen werden in den Tabellen 1 bis 4 dargestellt. Informationen zur Studie PANORAMA-2 werden im Abschnitt 2.7 ergänzend dargestellt. Informationen zur Studie CLBH589D2001X werden im Abschnitt 2.6 ergänzend dargestellt.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie PANORAMA-1

Charakteristikum	Beschreibung
Design	multizentrische, multinationale, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit parallelen Gruppen mit einem gruppensequenziellen Design ¹⁾
Stichprobe	<p><u>Wesentliche Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nach IMWG 2003 diagnostiziertes Multiples Myelom (MM) mit allen drei nachfolgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ monoklonale Immunglobuline ○ Knochenmarksplasmazellen ≥ 10 Prozent oder Plasmozytom ○ assoziierte Organ- oder Gewebebeeinträchtigung • eine bis drei vorherige Therapielinien, mit folgendem Status (nach IMWG 2003): <ul style="list-style-type: none"> ○ rezidivierend ○ rezidivierend nach mindestens einer Therapielinie und refraktär gegenüber einer Therapielinie, ausgenommen Bortezomib • messbare Erkrankung (nach IMWG 2003) mit folgenden Kriterien <ul style="list-style-type: none"> ○ Serum M-Protein ≥ 1 g/dl (≥ 10 g/l) ○ Urin M-Protein ≥ 200 mg/24 h • nach lokaler Strahlentherapie zwei Wochen vergangen • Alter ≥ 18 Jahre • Eastern-Cooperative-Oncology-Group-(ECOG) Leistungsstatus (LS) von ≤ 2 • folgende Laborwerte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Absolute Anzahl der Neutrophilen (ANZ) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ○ Blutplättchenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ ○ Kalium-, Magnesium und Phosphorwerte im Normbereich ○ Gesamtkalzium (korrigiert auf Serumalbumin) oder ionisiertes Kalzium \geq unterer Grenzwert (LLN, Lower Limit of Normal) und bei erhöhten Werten nicht höher als CTCAE-Grad 1 ○ Nahrungsergänzungsmittel wie Kalium, Kalzium, Magnesium, und/oder Phosphor können verabreicht werden, um Werte $< LLN$ zu korrigieren. ○ AST/GOT und ALT/GPT $\leq 2,5$ mal oberer Grenzwert (Upper Limit of Normal, ULN)

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtserumbilirubin $\leq 1,5$ ULN (oder $\leq 3,0$ mal ULN bei Patienten mit Gilbert-Syndrom) ○ Serumkreatininspiegel $\leq 1,5$ x ULN oder errechnete Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min <p><u>Wesentliche Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bei allen vorherigen Therapielinien zur Behandlung des MM Progression aufgewiesen (primär refraktär), • auf eine vorherige Bortezomibtherapie refraktär (d. h. nicht zumindest eine MR erreicht oder während Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach letzter Dosis Progression aufgewiesen), • Empfänger einer allogenen Stammzelltransplantation mit einer aktiven oder eine Immunsuppression erfordernde Graft-Versus-Host-Reaktion, • Unverträglichkeit gegen Bortezomib oder Dexamethason oder Bestandteile dieser Medikamente oder Kontraindikation auf eines der Medikamente aufgrund der landesspezifisch gültigen Packungsbeilage, • bei klinischer Untersuchung innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung periphere Neuropathie \geq Grad 2 oder periphere Neuropathie Grad 1 mit Schmerzen, • vorherige Therapie mit Deacetylase-Inhibitoren einschließlich Panobinostat, • Valproinsäure zur Behandlung einer anderen Erkrankung während der Studie oder in den fünf Tagen vor der ersten Gabe von Panobinostat bzw. des Prüfpräparats, • gleichzeitige Anti-Krebstherapie, • innerhalb der letzten drei Jahre vor der ersten Gabe des Prüfpräparats weiteres primäres Malignom, • folgende Behandlungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≤ 3 Wochen vor Studienbeginn Anti-Myelom-Chemo- oder andere Therapie einschließlich immunmodulatorischer Substanzen (IMiD) und DEX, ○ ≤ 4 Wochen vor Studienbeginn experimentelle Therapie oder biologische Immuntherapie einschließlich monoklonaler Antikörper, ○ ≤ 4 Wochen vor Studienbeginn Strahlentherapie oder ≤ 2 Wochen vor Studienbeginn Strahlentherapie mit begrenztem Feld, • bisher noch nicht von den mit den zuvor genannten Behandlungen assoziierten Toxizitäten erholt ($<$ CTCAE-Grad 2), • ≤ 2 Wochen vor Beginn der Einnahme des Prüfpräparats größere Operation oder noch nicht von den Nebenwirkungen einer solchen Behandlung erholt ($<$ CTCAE-Grad 2), • nachgewiesene Schleimhaut- oder innere Blutungen, • unbehandelte Diarrhoe (\geq CTCAE-Grad 2), • eingeschränkte Herzfunktion (insbesondere Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit) • weitere schwerwiegende Begleiterkrankungen, • Schwangerschaft.

Charakteristikum	Beschreibung				
Studienmedikation und Zahl der Patientinnen/ Patienten	<table border="1" data-bbox="435 387 1396 510"> <tr> <td data-bbox="435 387 922 465">Panobinostat (PAN) + Bortezomib (BTZ) + Dexamethason (DEX)</td> <td data-bbox="930 387 1396 465">Placebo (PBO) + Bortezomib (BTZ) + Dexamethason (DEX)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="435 465 922 510">n = 387</td> <td data-bbox="930 465 1396 510">n = 381</td> </tr> </table> <p data-bbox="403 521 1404 622">Insgesamt wurden 1 062 Personen für den Studieneinschluss evaluiert. Davon wurden 768 randomisiert (Details zur Fallzahlplanung: siehe Abschnitt 2.5.4, Details zur Anzahl der Teilnehmenden im Verlauf der Studie: siehe Abbildung 1).</p>	Panobinostat (PAN) + Bortezomib (BTZ) + Dexamethason (DEX)	Placebo (PBO) + Bortezomib (BTZ) + Dexamethason (DEX)	n = 387	n = 381
Panobinostat (PAN) + Bortezomib (BTZ) + Dexamethason (DEX)	Placebo (PBO) + Bortezomib (BTZ) + Dexamethason (DEX)				
n = 387	n = 381				
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p data-bbox="403 633 579 667"><u>Studiendauer:</u></p> <ul data-bbox="403 678 1404 1137" style="list-style-type: none"> • erster Patient zu erstem Besuch: 29.01.2010 • Behandlungsphase 1 (BP 1): 24 Wochen • Behandlungsphase 2 (BP 2): 24 Wochen • letzter Patient zu letztem Besuch: 01.03.2013 • 4 Nachbeobachtungsphasen: <ul data-bbox="507 880 1404 1059" style="list-style-type: none"> ○ Ende der Behandlung ○ 28 Tage Nachuntersuchung²⁾ ○ Nachbeobachtung für Krankheitsprogress²⁾ ○ Ende der Studie (“Study Evaluation Completion”)³⁾ ○ Nachbeobachtung für Gesamtüberleben⁴⁾ • finale PFS-Analyse bei 460 Ereignissen geplant • finale OS-Analyse bei 415 Ereignissen geplant, derzeit fortgesetzt <p data-bbox="403 1149 675 1182"><u>Ort der Durchführung:</u></p> <p data-bbox="403 1193 1404 1373">Die Studie wurde in 194 klinischen Zentren in 34 Ländern durchgeführt: Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Brasilien, Kanada, China, Tschechien, Dänemark, Ägypten, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Hong Kong, Israel, Italien, Japan, Korea, Libanon, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Polen, Russland, Singapur, Südafrika, Spanien, Schweden, Taiwan, Thailand, Türkei, Großbritannien, USA.</p>				
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p data-bbox="403 1384 683 1417"><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul data-bbox="403 1429 818 1462" style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben <p data-bbox="403 1473 699 1507"><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul data-bbox="403 1518 1404 2011" style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptome des Multiplen Myeloms (Veränderung im jeweiligen Score des EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-MY20, sowie FACT/GOG-NTX) • Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR) einschließlich Complete Response (CR), near Complete Response (nCR) und Partial Response (PR) • nCR-/CR-Rate • geringe Ansprechrate (Minimal Response Rate, MRR) • Zeit bis zum Therapieansprechen (Time to Response, TTR) • Zeit bis zur Progression (Time to Progression, TTP) • Dauer des Therapieansprechens (Duration of Response, DOR) seit dem ersten Auftreten einer PR oder besser • Pharmakokinetik (PK) von Panobinostat und Bortezomib in einer Subgruppe japanischer Patientinnen und Patienten 				

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • sehr gute PR auf Basis der IMWG-Kriterien • sCR auf Basis der IMWG-Kriterien <p><u>Post-hoc für das Dossier ausgewertete Endpunkte (nicht im Studienbericht):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsfreie Zeit ohne Erkrankungsprogression <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • unerwünschte Ereignisse (UE, gestaffelt nach CTCAE, sowie schwerwiegende UE) • EKG-Parameter (wie Veränderung des QTcF gegenüber Studienbeginn, QTcF-Intervall) • Laborparameter
Subgruppenanalysen	<ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht • Alter: < 65 Jahre/≥ 65 Jahre • Ethnie (genetisch): kaukasisch/asiatisch/andere • Nierenfunktionsstörung: ja/nein • Vorbehandlung mit BTZ: ja/nein • Anzahl vorhergehender Therapielinien: 1/2 oder 3 • Vorbehandlung mit Stammzelltransplantation: ja/nein • Klinisches Krankheitsstadium anhand ISS: Stadium I/Stadium II und III • Geographische Region: Europa/Süd-Ost-Asien/Westpazifik/Afrika/Amerika/östlicher Mittelmeerraum • Vorbehandlung mit immunmodulatorischer Substanz (Thalidomid oder Lenalidomid): ja/nein • Vorbehandlung mit immunmodulatorischer Substanz und BTZ: ja/nein • Multiples Myelom Definition: rezidivierend/rezidivierend und refraktär • Zytogenetische Risikogruppe: normal/gering <p><u>Post-hoc für das Dossier ausgewertete Subgruppen (nicht im Studienbericht):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zulassungskonforme Subgruppe mit Patientinnen und Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben

¹⁾ Um der α -Fehler-Inflation entgegenzuwirken, wurden vorab gruppensequenzielle Verfahren nach O'Brien-Fleming mit dem Alpha-Spending-Verfahren sowohl für PFS als auch OS festgelegt (siehe auch Abschnitt 2.5.4).

²⁾ Patientinnen und Patienten, die aus anderen Gründen als der Krankheitsprogression die Studie abbrechen, werden bis zum Krankheitsprogress oder Tod und bis zu einer neuen Krebsbehandlung nachbeobachtet. Klinische Untersuchungen zu Plasmozytomen sowie Serum M-Protein und Urin M-Protein anhand PEP \pm IF sollten alle 6 Wochen bis zum Krankheitsprozess oder Tod beurteilt werden. Krankheitsprogress anhand anderer Kriterien als Laborparameter (wie Knochenschmerzen, Hyperviskosität, Hyperkalzämie) sollten unter Nebenwirkungen im Prüfbogen dokumentiert werden.

³⁾ Die Seite zum Abschluss der Studiauswertung sollte nach Krankheitsprogress, Tod, Widerruf der Einwilligung zur Studie oder Beginn einer neuen Krebsbehandlung vollständig im Prüfbogen ausgefüllt sein.

⁴⁾ Nach Krankheitsprogress oder Beginn einer neuen Krebsbehandlung sollten die Patientinnen und Patienten alle drei Monate für das Gesamtüberleben kontrolliert werden.

Abkürzungen: IMWG International Myeloma Working Group; BTZ Bortezomib; CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events; AST/GOT Aspartat-Aminotransferase/Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; ALT/GPT Alanin-Aminotransferase/ Glutamat-Pyruvat-Transaminase; MR minimal response; PFS progressionsfreies Überleben; EKG Elektrokardiogramm; HR hazard ratio; EORTC-QLQ-C30 European Organisation for Research and Treatment of Cancer –Quality of Life Questionnaire; EORTC-QLQ-MY20 Modul für Multiples Myelom; sCR stringent Complete Remission; FACT/GOG-NTX Functional Assessment of Cancer Therapy/For patients with Neurotoxicity

Im Verlauf der Studie wurde das Studienprotokoll (Original vom 23. September 2009) fünfmal geändert. Davon betrafen vier Änderungen alle Studienzentren, eine betraf nur Japan (30. Juni 2010). Die folgende Dokumentation der Protokolländerungen ist reduziert auf Modifikationen, die relevant für die Nutzenbewertung sind.

Änderung 5 (global) vom 6. Mai 2013:

Im Verlauf der Studie zeigte sich, dass die Untersuchung der M-Proteinkonzentrationen in einigen Zentren nicht protokollgemäß erfüllt wurde. Diese sind notwendig für die Einschätzung des Therapieansprechens entsprechend den mEBMT-Kriterien. Daher wurden zusätzliche Dokumentationspflichten zur Anwendung der abweichenden Messmethoden eingeführt. Die Analyse des primären Endpunktes erfolge ungeachtet dessen als ITT. Die neuen Informationen zu den Untersuchungsverfahren wurden in Sensitivitätsanalysen berücksichtigt. Diese sollten durch eine unabhängige Begutachtung (IRC) bewertet werden.

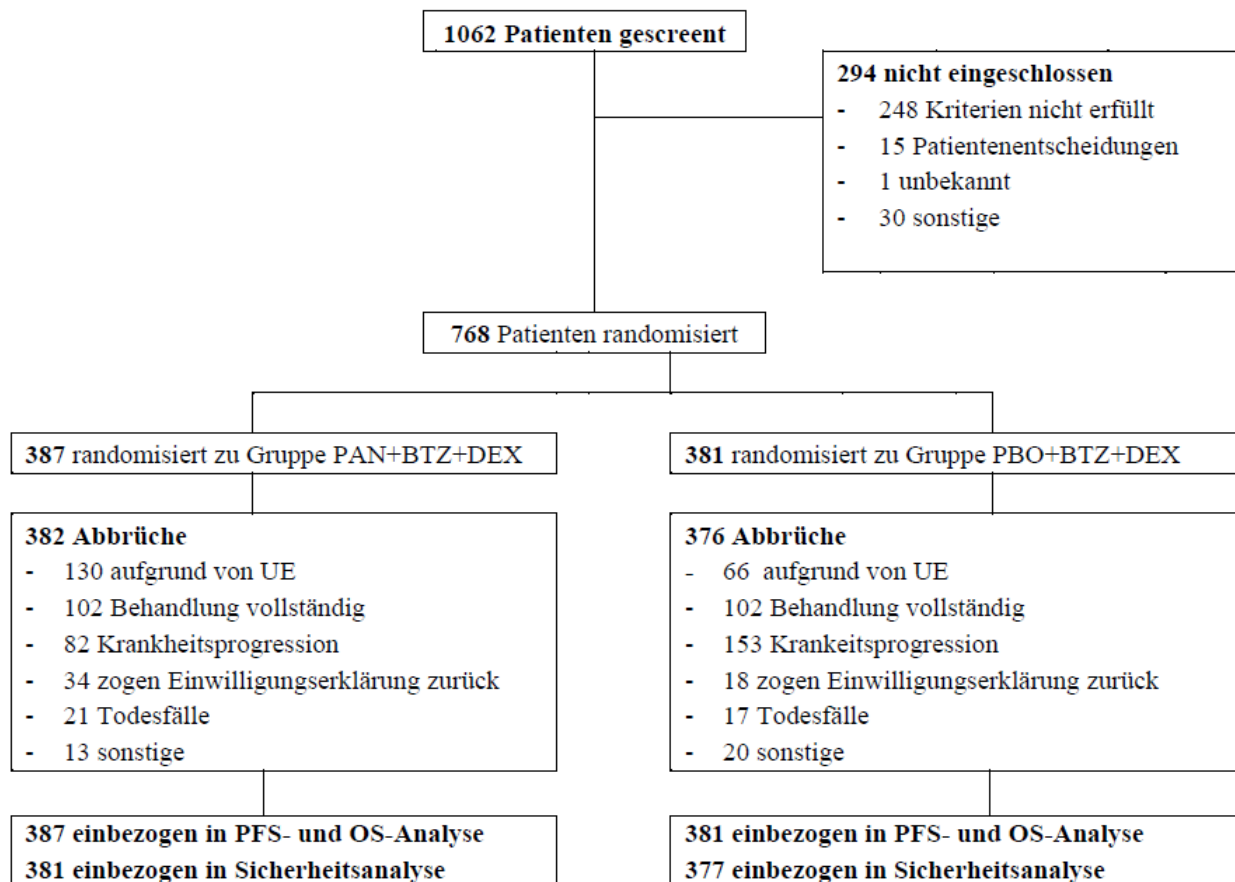


Abbildung 1: Fließdiagramm zur Studie PANORAMA-1

Anmerkungen:

- Ein Fließdiagramm für die zulassungskonforme Subpopulation wurde im Herstellerdossier nicht vorgelegt.
- Die Sicherheitspopulation besteht aus allen Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Einnahme der jeweiligen Studienmedikation (analysiert wie behandelt). Je fünf Teilnehmende haben keine Studienmedikation erhalten. Eine Person des Panobinostatarmes erhielt Placebo und gehört daher in den Sicherheitsanalysen zum Placeboarm.
- „Abbrüche“ meint hier nicht nur Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnittes die Studie abgebrochen haben, sondern alle, die mit der vorgesehenen Studienmedikation behandelt wurden und die Behandlung abgeschlossen haben.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienmedikation in der Studie PANORAMA-1

Intervention	Kontrolle
Panobinostat (PAN) + Bortezomib (BTZ) + Dexamethason (DEX)	Placebo (PBO) + Bortezomib (BTZ) + Dexamethason (DEX)
Panobinostat/Placebo: 20 mg pro Tag zur oralen Einnahme Bortezomib: 1,3 mg/m ² pro Tag zur intravenösen Gabe Dexamethason: 20 mg pro Tag zur oralen Einnahme	

Intervention							Kontrolle							
Zyklen 1 - 8 (3-wöchig)	Woche 1 Tage						Woche 2 Tage						Woche 3	
	Panobinostat	1		3		5		8		10		12		Ruhephase
	Bortezomib	1				4		8				11		Ruhephase
	Dexamethason	1	2			4	5	8	9			11	12	Ruhephase
Zyklen 9 - 12 (6-wöchig)	Woche 1 / Woche 4 Tage						Woche 2 / Woche 5 Tage						Woche 3 / Woche 6	
	Panobinostat	1		3		5		8		10		12		Ruhephase
	Bortezomib	1						8						Ruhephase
	Dexamethason	1	2					8	9					Ruhephase

Abbildung 2: Behandlungsschema mit Panobinostat, Bortezomib und Dexamethason in Zyklus 1 bis 8 je 21 Tage und 9 bis 12 je 42 Tage der PANORAMA-1-Studie

Dosisanpassungen, Unterbrechungen oder Abbruch der Einnahme einzelner Bestandteile der Therapie waren bei Unverträglichkeit möglich.

Behandlungsphase 1 (BP 1)

Die Dauer des Behandlungszyklus in der BP 1 betrug 21 Tage. In BP 1 wurden insgesamt 8 Zyklen verabreicht. Die erste Panobinostat/Placebo-Dosis im ersten Zyklus entsprach Tag 1 des Behandlungszyklus.

Behandlungsphase 2 (BP 2)1)

BP 2 begann mit Zyklus 9. Ausschließlich Patientinnen und Patienten, die einen stabilen Krankheitsstatus (NC = No Change) oder besser erreicht haben und keine Toxizitäten aufwiesen (CTCAE-Grade unter oder gleich 2), konnten in BP 2 eintreten. Die Dauer des Behandlungszyklus in BP 2 betrug 42 Tage. Es wurden maximal vier Zyklen verabreicht. Die erste Dosis Panobinostat/Placebo in Zyklus 9 entsprach Tag 1 des Behandlungszyklus.

Panobinostat/Placebo-Verabreichung

Die Teilnehmenden wurden angewiesen, Panobinostat/Placebo drei Mal wöchentlich zur gleichen Tageszeit oral einzunehmen. Die Einnahmen mussten mindestens 30 Stunden auseinander liegen. Jede Dosis Panobinostat/Placebo musste mit einem großen Glas stillem Wasser (etwa 240 ml) eingenommen werden. Die Kapseln sollten im Ganzen geschluckt und nicht gekaut werden. Falls während des Behandlungszeitraums Erbrechen auftrat, durfte die Dosis bis zur nächsten geplanten Verabreichung nicht erneut eingenommen werden. Grapefruit, Grapefruitsaft, saure Orangen und saurer Orangensaft waren während der Behandlungsphase zu vermeiden.

Verabreichung von Bortezomib

Bortezomib (BTZ) wurde gemäß der Produktinformationen verabreicht. Vor jeder BTZ-Dosis mussten folgende Parameter erreicht werden:

- Blutplättchenzahl $\geq 25 \times 10^9/l$ (supportive Blutplättchentransfusion war erlaubt)
- ANZ $\geq 750/\mu l$ (Gabe eines supportiven Wachstumsfaktors gemäß Prüfplan war erlaubt).

Die Menge (in mg) der zu verabreichenden Substanz wurde auf Basis der Körperoberfläche bestimmt. Die Körperoberfläche wurde basierend auf dem Körpergewicht mit einem standardisierten Nomogramm errechnet. Die Dosis wurde an Tag 1 eines jeden Zyklus berechnet. Die verabreichte Dosis musste während jedes Zyklus gleich bleiben, wurde aber zu Beginn jedes neuen Zyklus erneut berechnet. Falls sich eine auffallende Gewichtsveränderung innerhalb eines Zyklus (z. B. Zunahme oder Verlust von ≥ 8 lbs. oder 3,6 kg) zeigte, was durch eine außerplanmäßige Gewichtsmessung festgestellt wurde, wurde die Dosis neu berechnet.

Intervention	Kontrolle
<p>Das Präparat wurde in der Apotheke unter aseptischen Bedingungen anhand der Herstelleranweisungen hergestellt.</p> <p>BTZ wurde ausschließlich an teilnahmeberechtigte Patientinnen und Patienten unter Beobachtung durch Studienpersonal verabreicht. BTZ (1,3 mg/m²) wurde als intravenöse Bolus-Injektion über drei bis fünf Sekunden verabreicht, gefolgt von einer Standard-Kochsalzlösung. Zwischen jeder Dosis BTZ mussten mindestens 72 Stunden liegen.</p> <p><u>Verabreichung von Dexamethason</u></p> <p>Dexamethason (DEX) wurde als tägliche Einzeldosis von 20 mg pro Tag an Tagen, an denen Bortezomib verabreicht wurde, oder an dessen Folgetagen verabreicht. Falls eine Dosis ausgelassen oder erbrochen wurde, war dem regulären PAN- und BTZ-Dosisplan zu folgen. An Tagen, an denen BTZ verabreicht wurde, musste DEX vor BTZ eingenommen werden.</p> <p>Das Studienpersonal stellte die Einhaltung sicher, indem Teilnehmende angehalten wurden, die Studienmedikation vorschriftsmäßig einzunehmen und indem darauf aufmerksam gemacht wurde, dass die Einhaltung aus Sicherheitsgründen und zur Validität der Studie notwendig sei. Die Teilnehmenden wurden dazu angehalten, das Studienpersonal zu kontaktieren, falls sie nicht in der Lage waren, die Studienmedikation vorschriftsmäßig einzunehmen.</p>	
<p><u>Nicht erlaubte Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapie, biologische oder immunologische Therapie und/oder andere Forschungswirkstoffe sowie Deacetylase-Inhibitoren, inklusive Valproinsäure • Antiemetika assoziiert mit QT-Verlängerungen (wie Dolasetron, Ondansetron, Tropisetron) • Medikamente, die das QT-Intervall verlängern und/oder Torsades de Pointes-Tachykardien (starke CYP3A4/5 Inhibitoren oder CYP2D6 Substrate) induzieren (Ausnahmen durch den Sponsor genehmigt) <p><u>Erlaubte Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • verschreibungspflichtige Medikamente sowie "over-the-counter" Medikationen, Vitamine, pflanzliche und komplementärmedizinische Präparate; Teilnehmende wurden darüber aufgeklärt, jedes zusätzlich verwendete Medikament für die Studiendokumentation anzugeben • Antiemetika zu Prophylaxe wie Granisetron nach Ermessen der Untersuchenden • Wachstumsfaktoren zur Unterstützung von Anämie und Neutropenie wenn Einnahme vor Studieneintritt begonnen • Bisphosphonate, wenn Einnahme vor Beginn der Screeningphase begonnen (als Medikation zur Behandlung von Knochenerkrankungen betrachtet, nicht als Krebsbehandlung) • Wegen des Risikos von Thrombozytopenien unter Panobinostat insbesondere in Kombination mit Bortezomib wird für Patientinnen und Patienten, die eine Antikoagulationstherapie mit Vitamin K Antagonisten benötigen, die Umstellung auf niedermolekulares Heparin empfohlen. Ist diese Umstellung nicht möglich, kann die Therapie fortgesetzt werden. Dabei ist eine engmaschige Überwachung der Gerinnungsfaktoren inklusive Prothrombin-Zeit/International Normalized Ratio (INR) notwendig. Vorgeschlagen wird ein INR-Wert zwischen 2-3. Bei Thrombozytenzahlen unter 50 x 10⁹/l ist ein Aussetzen der Thromboprophylaxe empfohlen. 	

¹⁾ In der Fachinformation von Panobinostat verläuft das empfohlene Dosisschema ab Zyklus 9 in 21-tägigen Zyklen. Die maximale Anzahl erweitert sich dadurch auf 16 Zyklen. Dosierung und Art der Anwendung sind wie in der Studie. [21]

Tabelle 3: Charakterisierung der Gesamtstichprobe und der zulassungskonformen Subgruppe in der Studie PANORAMA-1 (Ausgangslage)

PANORAMA-1	ITT		Zulassungskonforme Subgruppe ⁹⁾	
	Intervention n = 387	Kontrolle n = 381	Intervention n = 73	Kontrolle n = 74
demographische Daten				
<i>Alter (Jahre)</i>				
Mittelwert (SD)	62,4 (9,3)	61,8 (9,4)	60,3 (10,3)	60,4 (9,9)
Median (min - max)	63,0 (28 - 84)	63,0 (32 - 83)	61,0 (33 - 79)	60,5 (32 - 77)
<i>Geschlecht n (%)</i>				
Männlich	202 (52,2)	205 (53,8)	k.A. (56,2)	k.A. (44,6)
Weiblich	185 (47,8)	176 (46,2)	k.A. (43,8)	k.A. (55,4)
<i>Ethnie (genetisch) n (%)</i>				
Kaukasier/weiß	249 (64,3)	250 (65,6)	k.A.	k.A.
Asiatisch	128 (33,1)	104 (27,3)	k.A.	k.A.
Schwarz	5 (1,3)	17 (4,5)	k.A.	k.A.
andere	5 (1,3)	10 (2,6)	k.A.	k.A.
<i>ECOG Status n (%)</i>				
0	175 (45,2)	162 (42,5)	41 (56,2)	26 (35,1)
1	191 (49,4)	186 (48,8)	30 (41,1)	41 (55,4)
2	19 (4,9)	29 (7,6)	2 (2,7)	3 (4,1)
>2	0	1 (0,3)	0	1 (1,4)
fehlende Werte	2 (0,5)	3 (0,8)	k.A.	k.A.
<i>Körpergewicht (kg)</i>				
Mittelwert (SD)	71,5 (16,3)	72,8 (16,5)	72,7 (18,2)	73,0 (16,6)
Median (min - max)	70,1 (37,7 - 144,0)	72,0 (28,8 - 132,0)	k.A.	k.A.
Krankheitsbezogene Daten				
<i>Zeit seit Diagnose (Monate)</i>				
Mittelwert (SD)	46,7 (38,0)	49,0 (34,8)	63,2 (47,5)	55,9 (33,3)
Median (min - max)	37,1 (2,4 - 308,1)	38,9 (2,4 - 300,2)	52,9 (10,3 - 308,1)	46,3 (11,9 - 164,8)

PANORAMA-1	ITT		Zulassungskonforme Subgruppe ⁹⁾	
	Intervention n = 387	Kontrolle n = 381	Intervention n = 73	Kontrolle n = 74
<i>Zeit seit Diagnose in Kategorien n (%)</i>				
<6 Monate	8 (2,1)	4 (1,0)	k.A.	k.A.
>=6 Monate <1 Jahr	20 (5,2)	16 (4,2)	k.A.	k.A.
>=1 Jahr <2 Jahre	78 (20,2)	68 (17,8)	k.A.	k.A.
>=2 Jahre <5 Jahre	187 (48,3)	188 (49,3)	k.A.	k.A.
>=5 Jahre	93 (24,0)	105 (27,6)	k.A.	k.A.
fehlende Werte	1 (0,3)	0	k.A.	k.A.
<i>Immunglobulinklasse n (%)</i>				
IgG	252 (65,1)	251 (65,9)	k.A.	k.A.
IgA	90 (23,3)	86 (22,6)	k.A.	k.A.
IgM	4 (1,0)	1 (0,3)	k.A.	k.A.
IgD	3 (0,8)	3 (0,8)	k.A.	k.A.
IgE	0	1 (0,3)	k.A.	k.A.
unbestimmt	32 (8,3)	30 (7,9)	k.A.	k.A.
fehlende Werte	6 (1,6)	9 (2,4)	k.A.	k.A.
<i>Nierenfunktion¹⁾ n (%)</i>				
beeinträchtigt	265 (68,5)	249 (65,4)	k.A.	k.A.
nicht beeinträchtigt	120 (31,0)	129 (33,9)	k.A.	k.A.
fehlende Werte	2 (0,5)	3 (0,8)	k.A.	k.A.
<i>Zytogenetische Riskogruppe²⁾ n (%)</i>				
Beurteilung möglich	120	124	k.A.	k.A.
normales Risiko	79 (65,8)	88 (71,0)	k.A.	k.A.
geringes Risiko	24 (20,0)	13 (10,5)	k.A.	k.A.
unbekannt	1 (0,8)	0	k.A.	k.A.
fehlende Werte	16 (13,3)	23 (18,5)	k.A.	k.A.
<i>ISS Stadium³⁾ n (%)</i>				
Stadium I	156 (40,3)	152 (39,9)	31 (42,5)	25 (33,8)
Stadium II	104 (26,9)	92 (24,1)	17 (23,3)	15 (20,3)
Stadium III	77 (19,9)	86 (22,6)	15 (20,5)	19 (25,7)
ohne Bewertung	50 (12,9)	51 (13,4)	10 (13,7)	15 (20,3)

PANORAMA-1	ITT		Zulassungskonforme Subgruppe ⁹⁾	
	Intervention n = 387	Kontrolle n = 381	Intervention n = 73	Kontrolle n = 74
<i>Serum-M-Protein gemessen mit PEP (g/dl)</i>				
n	330	317	k.A.	k.A.
Mittelwert (SD)	2,4 (1,6)	2,6 (1,7)	k.A.	k.A.
Median (min - max)	2,2 (0 - 8,3)	2,5 (0 - 8,4)	k.A.	k.A.
<i>Urin-M-Protein gemessen mit PEP (mg/24 h)</i>				
n	278	264	k.A.	k.A.
Mittelwert (SD)	696,3 (2 091,56)	754,3 (1 815,05)	k.A.	k.A.
Median (min - max)	10,5 (0 – 21 720)	0 (0 - 16 050)	k.A.	k.A.
<i>Anzahl der Plasmazellen im Knochenmark⁴⁾</i>				
n	347	345	k.A.	k.A.
Mittelwert (SD)	28,3 (24,15)	30,3 (23,87)	k.A.	k.A.
Median (min - max)	20,0 (0,0 - 100,0)	25,0 (0,0 - 99,0)	k.A.	k.A.
<i>Weichteilplasmozytom n (%)</i>				
vorhanden	21 (5,4)	19 (5,0)	k.A.	k.A.
nicht vorhanden	363 (93,8)	356 (93,4)	k.A.	k.A.
nicht beurteilt	3 (0,8)	6 (1,6)	k.A.	k.A.
<i>Lytische Knochenläsionen n (%)</i>				
vorhanden	180 (46,5)	193 (50,7)	k.A.	k.A.
nicht vorhanden	164 (42,4)	143 (37,5)	k.A.	k.A.
nicht beurteilt	43 (11,1)	45 (11,8)	k.A.	k.A.
Vorbehandlung				
<i>Stammzelltransplantation n (%)</i>				
nein	172 (44,4)	157 (41,2)	19 (26,0)	27 (36,5)
ja	215 (55,6)	224 (58,8)	54 (74,0)	47 (63,5)
autolog ⁵⁾	215 (100,0)	224 (100,0)	k.A.	k.A.
allogen ⁵⁾	6 (2,8)	4 (1,8)	k.A.	k.A.

PANORAMA-1	ITT		Zulassungskonforme Subgruppe ⁹⁾	
	Intervention n = 387	Kontrolle n = 381	Intervention n = 73	Kontrolle n = 74
<i>Anzahl von Stammzelltransplantationen</i>				
n	215	224	k.A.	k.A.
Mittelwert (SD)	1,3 (0,48)	1,3 (0,53)	k.A.	k.A.
Median (min - max)	1,0 (1,0 - 3,0)	1,0 (1,0 - 3,0)	k.A.	k.A.
<i>Bestes Ansprechen nach letzter Stammzelltransplantation⁵⁾ n (%)</i>				
Ansprechen	194 (90,2)	213 (95,1)	k.A.	k.A.
stabile Erkrankung	14 (6,5)	8 (3,6)	k.A.	k.A.
Krankheitsprogress	3 (1,4)	1 (0,4)	k.A.	k.A.
unbekannt	4 (1,9)	2 (0,9)	k.A.	k.A.
<i>Vorherige Therapielinien mit ... n (%)⁶⁾</i>				
Bortezomib	169 (43,7)	161 (42,3)	73 (100,0)	74 (100,0)
Lenalidomid	72 (18,6)	85 (22,3)	28 (38,4)	37 (50,0)
Thalidomid	205 (53,0)	188 (49,3)	63 (86,3)	50 (67,6)
Melphalan	310 (80,1)	301 (79,0)	65 (89,0)	57 (77,0)
Bortezomib + Lenalidomid	34 (8,8)	45 (11,8)	28 (38,4)	37 (50,0)
Bortezomib + IMiDs	94 (24,3)	99 (26,0)	73 (100,0)	74 (100,0)
Bortezomib + Dexamethason	147 (38,0)	143 (37,5)	69 (94,5)	74 (100,0)
Cyclophosphamid	182 (47,0)	166 (43,6)	k.A.	k.A.
Dexamethason	308 (79,6)	315 (82,7)	k.A.	k.A.
Doxorubicin	129 (33,3)	138 (36,2)	k.A.	k.A.
Etoposid	33 (8,5)	41 (10,8)	k.A.	k.A.
Prednisolon	63 (16,3)	48 (12,6)	k.A.	k.A.
Prednison	53 (13,7)	59 (15,5)	k.A.	k.A.
Vincristin	115 (29,7)	117 (30,7)	k.A.	k.A.
andere	106 (27,4)	117 (30,7)	k.A.	k.A.

PANORAMA-1	ITT		Zulassungskonforme Subgruppe ⁹⁾	
	Intervention n = 387	Kontrolle n = 381	Intervention n = 73	Kontrolle n = 74
<i>Letzte Therapielinie mit ... n (%)⁶⁾</i>				
Bortezomib	139 (35,9)	124 (32,5)	47 (64,4)	38 (51,4)
Lenalidomid	62 (16,0)	76 (19,9)	22 (30,1)	30 (40,5)
Thalidomid	148 (38,2)	124 (32,5)	24 (32,9)	9 (12,2)
Melphalan	203 (52,5)	201 (52,8)	20 (27,4)	12 (16,2)
Bortezomib + Lenalidomid	11 (2,8)	11 (2,9)	5 (6,8)	3 (4,1)
Bortezomib + IMiDs	42 (10,9)	31 (8,1)	21 (28,8)	6 (8,1)
Bortezomib + Dexamethason	109 (28,2)	98 (25,7)	21 (28,8)	33 (44,6)
Cyclophosphamid	134 (34,6)	111 (29,1)	39 (53,4)	33 (44,6)
Dexamethason	272 (70,3)	272 (71,4)	k.A.	k.A.
Doxorubicin	59 (15,2)	60 (15,7)	k.A.	k.A.
Prednisolon	45 (11,6)	32 (8,4)	k.A.	k.A.
Vincristin	50 (12,9)	47 (12,3)	k.A.	k.A.
andere	101 (26,1)	106 (27,8)	k.A.	k.A.
<i>Anzahl vorhergehender Therapielinien n (%)</i>				
0	1 (0,3)	0	-	-
1	197 (50,9)	198 (52,0)	-	-
2	124 (32,0)	108 (28,3)	32 (43,8)	31 (41,9)
3	64 (16,5)	75 (19,7)	40 (54,8)	43 (58,1)
>3	1 (0,3)	0	1 (1,4)	0
<i>Bestes Ansprechen nach letzter Therapielinie n (%)</i>				
Ansprechen	343 (88,6)	327 (85,8)	k.A.	k.A.
stabile Erkrankung	24 (6,2)	24 (6,3)	k.A.	k.A.
Krankheitsprogress	15 (3,9)	16 (4,2)	k.A.	k.A.
unbekannt	4 (1,0)	14 (3,7)	k.A.	k.A.
fehlende Werte	1 (0,3)	0	k.A.	k.A.
<i>Strahlentherapie n (%)</i>				
ja	93 (24,0)	73 (19,2)	k.A.	k.A.
nein	294 (76,0)	308 (80,8)	k.A.	k.A.

PANORAMA-1	ITT		Zulassungskonforme Subgruppe ⁹⁾	
	Intervention n = 387	Kontrolle n = 381	Intervention n = 73	Kontrolle n = 74
<i>Ganzkörperbestrahlung n (%)</i>				
n	93	73	k.A.	k.A.
ja	1 (1,1)	2 (2,7)	k.A.	k.A.
nein	92 (98,9)	71 (97,3)	k.A.	k.A.
<i>Multiples Myelom Definition n (%)</i>				
rezidiert und refraktär ⁸⁾	134 (34,6)	141 (37,0)	34 (46,6) ¹⁰⁾	43 (58,1) ¹⁰⁾
Progress unter letzter Therapie	92 (23,8)	88 (23,1)	k.A.	k.A.
Progress innerhalb von 60 Tagen nach letzter Therapie	105 (27,1)	113 (29,7)	k.A.	k.A.
Stabile Erkrankung als bestes Ansprechen unter letzter Therapielinie	22 (5,7)	27 (7,1)	k.A.	k.A.
rezidiert	247 (63,8)	235 (61,7)	39 (53,4)	30 (40,5)
andere	6 (1,6)	5 (1,3)	0	1 (1,4)

¹⁾ Beeinträchtigte Nierenfunktion ist definiert bei einem Ausgangswert der Kreatinin-Clearance von < 90 ml/min; keine Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei Kreatinin-Clearance von ≥ 90 ml/min. Patientinnen und Patienten haben eine Kreatinin-Clearance von 60-90 ml/min (siehe Ein- und Ausschlusskriterien).

²⁾ Durch zytogenetische Methoden zum Nachweis von Veränderungen an den Chromosomen werden Erkrankte mit Multiplem Myelom in verschiedene Risikogruppen eingeteilt. Prozentangaben basieren auf dem Anteil derer, die ihre Einwilligung zum Biomarkerprotokoll gegeben haben.

³⁾ Stadium I: Beta-2-Mikroglobulin im Serum < 3,5 mg/l, Albumin im Serum ≥ 3,5 g/dl; Stadium II: weder Stadium I oder III; Stadium III: Beta-2-Mikroglobulin im Serum ≥ 5,5 mg/l [14]

⁴⁾ Die Anzahl der Plasmazellen im Knochenmark wurde beurteilt mit Hilfe von Knochenmark-Aspirat bzw. Biopsie.

⁵⁾ Prozentangaben basieren auf dem Anteil derer, die Stammzelltransplantationen in der Vergangenheit hatten.

⁶⁾ Wirkstoffe mit ≥ 10% Patientinnen und Patienten sowie Wirkstoffe und Kombinationen von Interesse. Kombinationen beinhalten mindestens die 2 Wirkstoffe. Kombinationen mit etwaigen dritten Wirkstoffen oder mehr sind in der Zeile enthalten.

⁷⁾ n ist die Anzahl von Patientinnen und Patienten mit mindestens einer vorhergehenden Therapielinie.

⁸⁾ Primär refraktäre Patientinnen und Patienten sind ausgeschlossen.

⁹⁾ Subgruppe gemäß Zulassung: Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei vorangegangenen Therapien, darunter BTZ und eine immunmodulatorische Substanz.

¹⁰⁾ nicht refraktär gegenüber Therapie mit Bortezomib

Abkürzungen: ITT intention to treat; SD Standardabweichung; ECOG Eastern Cooperative Oncology Group; Ig Immunglobulin; ISS International Staging System; PEP Proteinelektrophorese

2.5 Endpunkte und Erhebungsinstrumente

In diesem Abschnitt wird die Patientenrelevanz der vom pU vorgelegten Endpunkte sowie das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene dargestellt.

2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

In der Nutzenbewertung wurden folgende als patientenrelevant eingestuft Endpunkte berücksichtigt:

Tabelle 4: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und/oder in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Gesamtüberleben	Mortalität	●	●
Progressionsfreies Überleben	Morbidität	●	○ ¹⁾
Ansprechrate		●	-
Behandlungsfreie Zeit ohne Erkrankungsprogression		●	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30 und -QLQ-MY20)	Lebensqualität	●	●
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT/GOG-NTX)		2)	●
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	●	●

¹⁾ primärer Endpunkt der pivotalen Studie PANORAMA-1, wegen unklarer Patientenrelevanz für die Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt, Ergebnisse im Abschnitt 2.6 dargestellt

²⁾ im Modul 4 des Herstellerdossiers nicht präsentiert

Abkürzungen: EORTC-QLQ-C30 European Organization for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life-Core Questionnaire; EORTC-QLQ-MY20 Multiple Myeloma Module; FACT/GOG-NTX Functional Assessment of Cancer Therapy/ Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity Questionnaire

2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 5: Verzerrungspotential der Studien PANORAMA-1, PANORAMA-2 auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandelnde	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
PANORAMA-1	ja	ja	unklar ¹⁾	unklar ¹⁾	ja ²⁾	ja ³⁾	hoch
PANORAMA-2	n.z. ⁴⁾	n.z. ⁴⁾	n.z. ⁴⁾	n.z. ⁴⁾	ja ²⁾	nein	hoch

¹⁾ Zur Verblindung kann wegen unterschiedlicher Aussagen im Herstellerdossier keine abschließende Bewertung erfolgen. Zum Einen heißt es im Herstellerdossier: „Patientinnen und Patienten, Behandelnde und Auswertende waren blind gegenüber der Zuweisung zum Behandlungsarm, aber entblindet gegenüber der Dosis von Panobinostat...“. Wenn diese Aussage nur für den Interventionsarm zutrifft war die Verblindung nicht vollständig. Zum Anderen heißt es im Herstellerdossier: „Zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse blieben Untersuchende und Patientinnen und Patienten für die Nachverfolgung zum Gesamtüberleben verblindet gegenüber der Studienmedikation.“

²⁾ Verwendung des FACT/GOG-NTX und dessen Ergebnisse zur Lebensqualität im Modul 4 des Herstellerdossiers nicht berichtet.

³⁾ Vergleichbarkeit der Gruppen in der zulassungskonformen Subgruppe mit mindestens zwei vorhergehenden Therapien nicht mehr vollständig gegeben (siehe Tabelle 3 und Abschnitt 3.2).

⁴⁾ einarmige Studie

Abkürzungen: n.z. nicht zutreffend

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für beide Studien als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie PANORAMA-1

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial
Mortalität					
Gesamtüberleben	unklar	ja	nein	ja ¹⁾²⁾	hoch
Lebensqualität					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30, -QLQ-MY20, FACT/GOG-NTX)	unklar	ja	ja ³⁾⁴⁾	ja	hoch
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse	unklar	ja	nein	nein	hoch

¹⁾ Umgang bei „lost to follow-up“ unklar

²⁾ Beginn einer neuen Krebstherapie möglich

³⁾ fehlende numerische Darstellung (lediglich graphisch) der Ergebnisse des EORTC im Modul 4 des Herstellerdossiers, nur einzelne Skalen berichtet

⁴⁾ Erhebung und Ergebnisse des FACT/GOG-NTX im Modul 4 des Herstellerdossiers nicht berichtet

Abkürzungen: ITT intention to treat; EORTC-QLQ-C30 European Organization for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life-Core Questionnaire; EORTC-QLQ-MY20 Multiple Myeloma Module; FACT/GOG-NTX Functional Assessment of Cancer Therapy/ Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity Questionnaire

2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 7 bis 10

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Mortalität	
Endpunkt	Gesamtüberleben
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU (Zitat aus Modul 4 des Hersteller-dossiers)	<p><u>Operationalisierung:</u> Das "Gesamtüberleben" (Overall Survival, OS) war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Nach dokumentiertem Progress oder Beginn einer neuen Krebstherapie sollen die Betroffenen alle drei Monate für das Gesamtüberleben kontrolliert werden. Methode/Zeitpunkte: kontinuierliche Dokumentation in Fallberichtsbögen</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt [10]. Auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beschreibt in seinem Rapid Report das Gesamtüberleben als Therapieziel in der Onkologie [16]. Aufgrund der unbeeinflussbaren Definition des Ereignisses wird das Gesamtüberleben als der zuverlässigste Endpunkt in der Onkologie beschrieben.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nicht nachvollziehbar beschrieben. Es ist offen, wie mit „lost to follow-up“ umgegangen wird.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der <u>Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben werden in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Panobinostat eingeschlossen.</p>

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Morbidität	
Endpunkt	Progressionsfreies Überleben
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u> Das „Progressionsfreie Überleben“ ist ein kombinierter Endpunkt und ist definiert als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression, bis zum Wiederauftreten der Erkrankung oder bis zum Tod.</p> <p>Sowohl Progression als auch das Wiederauftreten der Erkrankung (rezidiv) wurden in der PANORAMA-1-Studie über die modifizierten Kriterien der European Group for Blood and Bone Marrow Transplant (mEBMT) operationalisiert.</p> <p>Progression</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anstieg der Serum-M-Komponente um $\geq 25\%$ (absolut $\geq 0,5$ g/dL) ODER • Anstieg der Urin-M-Komponente um $\geq 25\%$ (≥ 200 mg / 24h) ODER • Anstieg der Plasmazell-Zahl im Knochenmark-Aspirat bzw. Biopsie um $\geq 25\%$ (absoluter Anstieg $\geq 10\%$) ODER • Vergrößerung bestehender lytischer Knochenläsionen ODER • Entstehung neuer lytischer Knochenläsionen ODER • Vergrößerung bereits bestehender Weichteilplasmozytome ODER • Entstehung neuer Weichteilplasmozytome ODER • Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigierter Serum-Kalzium-Spiegel $> 11,5$ mg/dl). <p>Wiederauftreten der Erkrankung</p> <ul style="list-style-type: none"> • M-Protein im Urin oder Serum feststellbar ODER • mindestens $\geq 5\%$ Plasmazellen im Knochenmark-Aspirat bzw. in der Biopsie ODER • Anstieg in der Größe bereits bestehender Weichteilplasmozytome ODER • Entstehung neuer Weichteilplasmozytome ODER • Anstieg in der Größe bestehender lytischer Knochenläsionen ODER • Entstehung neuer lytischer Knochenläsionen ODER • Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigierter Serum-Kalzium-Spiegel $> 11,5$ mg/dl). <p>Methoden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • M-Proteine: Serumproteinelektrophorese, Urinproteinelektrophorese in ortsansässigen Laboren • Plasmazellzählung: Knochenmarksprobe in ortsansässigen Laboren • Knochenläsionen: Röntgen • Weichteilplasmozytome: klinische Untersuchung mit CT/MRT zur Bestätigung • Hyperkalzämie: biochemische Blutuntersuchung in ortsansässigen Laboren • Tod: siehe Gesamtüberleben <p>Zeitpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • M-Proteine, klinische Untersuchung, Biochemie: Screening, Zyklus 1 Tag 1, Tag 1 aller folgenden Zyklen (2 bis 8), Tag 1 und 22 aller folgenden Zyklen (9 bis 12), Ende der Behandlung, alle 6 Wochen während

Morbidität	
	<p>Nachbeobachtungsphase</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Plasmozytomen bei Einschluss in Studie: CT/MRT-Untersuchung alle 6 Wochen • Knochenmarkspunktion: Screening, im Verlauf der Studie nur zur Bestätigung des Verdachts auf komplette Remission • Röntgen: Screening, im Verlauf der Studie nur bei Verdacht auf Krankheitsprogress • Tod: siehe Gesamtüberleben <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>„Das PFS drückt die für den Patienten relevante Freiheit von typischen klinischen Symptomen aus. Daneben ist das PFS auch ein Prädiktor für das Gesamtüberleben. Felix et al. [13] konnten zeigen, dass das PFS bei Patienten mit MM signifikant mit dem Gesamtüberleben korreliert (Korrelationskoeffizient 0,75; $p < 0,0001$). Die Autoren beschreiben eine Verlängerung des Gesamtüberlebens von zweieinhalb Monaten für jeden erreichten progressionsfreien Monat.“</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar beschrieben. Die Einschätzung „Progression“ oder „Wiederauftreten der Erkrankung“ erfolgt durch das geschulte Studienpersonal aber auch durch ein unabhängiges Bewertungsgremium.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten verschiedener Endpunktkategorien (Mortalität und Morbidität) zusammensetzt.</p> <p>Die Komponente „Tod“ des zusammengesetzten Endpunktes PFS gilt als patientenrelevant (siehe Tabelle 7 dieser Nutzenbewertung).</p> <p>Die weiteren Komponenten des Endpunktes werden überwiegend mittels bildgebender Verfahren gemessen oder basieren auf Laboranalysen. Den Ausführungen des pU ist nicht zu entnehmen, welche der „typischen klinischen Symptome“ durch das PFS als Surrogatparameter substituiert werden sollen. Die zitierte Arbeit [13] beschreibt die Untersuchung der Vorhersagekraft zeitabhängiger Variablen für das Gesamtüberleben bei Menschen mit Multiplem Myelom. In die Berechnungen sind Ergebnisse aus 153 Studien verschiedenster Designs (RCTs bis Fallserien) und verschiedenster Stichproben (neu diagnostizierte; rezidierte, refraktäre oder fortgeschrittene Erkrankung sowie gemischte oder nicht berichtete Erkrankungsdefinition) eingeflossen. Sie ist nicht geeignet, die Validität des Endpunktes PFS als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte zu belegen.</p> <p>Der Endpunkt wird in der vorliegenden Bewertung in der Endpunktkategorie Morbidität eingeordnet, ist jedoch aufgrund seiner Zusammensetzung verschiedener Endpunktkategorien mit unterschiedlicher Relevanz und Schwere in seiner Patientenrelevanz fraglich und für eine Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht geeignet. Da es sich beim PFS um den primären Endpunkt der Studie PANORAMA-1 handelt, werden die Ergebnisse hierzu dennoch in Abschnitt 2.6 dargestellt.</p>
Endpunkt	Ansprechen
Operationalisierung und Validierung:	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Als „Ansprechrate“ war der Anteil der Patienten definiert, bei denen eine Remission erreicht werden konnte. Ausgewertet wurde dafür der Anteil der Patienten mit</p>

Morbidität	
Begründung seitens des pU	<p>kompletter Remission (CR), mit nahezu kompletter Remission (nCR) und mit partieller Remission (PR). Kombinierte Ansprechraten wurden ermittelt für den Anteil der Patienten, der entweder eine komplette (CR) oder nahezu komplette Remission (nCR) erreicht hatte sowie für den Anteil der Patienten, der entweder eine komplette, nahezu komplette Remission oder partielle Remission erreicht hatte. CR, nCR und PR wurden gemäß den mEBMT-Kriterien definiert:</p> <p>Komplette Remission (CR):</p> <ul style="list-style-type: none"> • M-Protein in Serum und Urin in der Immunofixation nicht feststellbar UND • weniger als 5 % Plasmazellen im Knochenmark UND • keine Vergrößerung oder Neuentstehung lytischer Knochenläsionen UND • Verschwinden zuvor bestandener Weichteilplasmozytome. <p>Nahezu komplette Remission (nCR): Definiert wie die komplette Remission, wobei die Abwesenheit von M-Proteinen nicht durch Immunofixation bestätigt werden konnte.</p> <p>Partielle Remission (PR):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauerhafte Reduktion der M-Protein-Spiegel um mindestens 50 % für mindestens sechs Wochen, sofern diese zu Studienbeginn messbar waren; andernfalls müssen M-Protein-Spiegel im Serum unter 1 g/dl liegen UND • dauerhafte Reduktion des M-Protein-Spiegels im 24-Stunden-Sammelurin um mindestens 90 % oder auf unter 200 mg für mindestens sechs Wochen UND • Reduktion der Größe von Weichgewebsplasmozytomen um mindestens 50 % UND • keine Vergrößerung oder Neuentstehung von Knochenläsionen. • Bei Patienten mit nicht-sekretorischem Myelom: dauerhafte Reduktion der Plasmazellzahl im Knochenmarksaspirat oder in der Biopsie für mindestens sechs Wochen. <p>Methode/Zeitpunkte: siehe PFS</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Multiple Läsionen verursachen Knochenschmerzen und pathologische Frakturen [23]. Knochenläsionen sind eine typische klinische Symptomatik des MM und betreffen ungefähr die Hälfte der Patienten [14,19,29]. Die Therapieansprechraten in Form des CR oder nCR bildet somit den Anteil der Patienten ab, bei denen typische und relevante klinische Komplikationen ausbleiben. Das CR wird außerdem als weiterer wichtiger prognostischer Faktor für den langfristigen Behandlungserfolg diskutiert [18].</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Auch der Endpunkt „Ansprechraten“ ist ein zusammengesetzter Endpunkt. Entsprechend den Ausführungen beim PFS werden die einzelnen Komponenten überwiegend mittels bildgebender Verfahren beziehungsweise aus Laboruntersuchungen generiert. Der pU beschreibt „Knochenschmerzen“, „pathologische Frakturen“ und „typische und relevante klinische Komplikationen“ im Zusammenhang mit der Ansprechraten. Die zitierten Arbeiten sind eine Expertenmeinung zu Therapieoptionen [23], eine internationale Querschnittserhebung zur Analyse von Prognosefaktoren bei therapie-naiven Patientinnen und Patienten [14], retrospektive Beobachtungen zu klinischen</p>

Morbidität	
	<p>Zeichen bei MM in je zwei US-amerikanischen und einer spanischen Kohorte [18,19,29]. Alle sind nicht geeignet, die Validität des Endpunktes Ansprechrate als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte zu belegen.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Ansprechrate werden nicht in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Panobinostat eingeschlossen.</p>
Endpunkt	Behandlungsfreie Zeit ohne Erkrankungsprogression
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u> Die „Behandlungsfreie Zeit ohne Erkrankungsprogression“ ergibt sich aus der Dauer der Behandlung im Vergleich zur Dauer des beobachteten progressionsfreien Überlebens.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> „Die behandlungsfreie Zeit nach Beendigung einer Therapielinie bei ausbleibender Erkrankungsprogression und Behandlungspflicht ist patientenrelevant. Alle für die Standardtherapie verfügbaren kausalen Therapieoptionen für Patienten mit rrMM sind potenziell toxisch und meist mit klinisch bedeutsamen Nebenwirkungen einhergehend. Die Belastung und Beeinträchtigung der Patienten durch Therapienebenwirkungen kann immens sein [7,8,15,27]. Ein möglichst langes therapiefreies Intervall bei gleichzeitig ausbleibender Erkrankungsprogression, d.h. keiner Notwendigkeit für den Beginn einer weiteren Folgetherapie, ist daher für den Patienten relevant. Je kürzer die Behandlung und je länger der dabei erzielte nachhaltige Therapieeffekt ohne Notwendigkeit für eine Folgetherapie ist, umso länger entfällt für den Patienten die Belastung durch behandlungsbedingte Nebenwirkungen und infolgedessen die mögliche Beeinträchtigung seiner Lebensqualität [2].“</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Erhebung dieses Endpunktes war im Studienprotokoll nicht vorgesehen. Seine Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar beschrieben.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Der Einschätzung zur Patientenrelevanz des Endpunkte kann gefolgt werden. Die Ergebnisse zur „Behandlungsfreien Zeit ohne Erkrankungsprogression“ werden wegen der unzureichenden Operationalisierung nicht in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Panobinostat eingeschlossen.</p>

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Lebensqualität	
Endpunkt	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, QLQ-MY20, FACT/GOG-NTX)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u> Methode: Fragebögen (QLQ-C30 und QLQ-MY20 der EORTC, sowie FACT/GOG-NTX)</p> <ul style="list-style-type: none"> Als <u>generisches Instrument</u> wurde der Fragebogen QLQ-C30 der EORTC eingesetzt. Er erfasst die Lebensqualität von Menschen mit Krebs anhand eines Gesamtscores zum allgemeinen Gesundheitszustand/zur Lebensqualität sowie in verschiedenen Funktionsbereichen (Physis, Rolle, Emotion, Kognition, soziales Leben). Zusätzlich werden über mehrere Elemente Symptome wie Fatigue, Übelkeit und Erbrechen und Schmerzen abgefragt. Sechs Einzelfragen

Lebensqualität	
	<p>betreffen Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Obstipation und Diarrhö sowie mögliche finanzielle Schwierigkeiten. Höhere Werte in einer der funktionellen Dimensionen bzw. in der Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand bedeuten eine Verbesserung, höhere Werte in den Skalen zur Symptomatik bedeuten eine Verschlechterung des Zustands.</p> <ul style="list-style-type: none"> Als <u>erkrankungsspezifisches Instrument</u> zur speziellen Erfassung der Lebensqualität bei Menschen mit Multiplem Myelom wurde der QLQ-MY20 eingesetzt. Er wird in Kombination mit dem QLQ-C30 angewendet und besteht aus 20 Elementen, die in vier Domänen eingeordnet werden: Krankheitssymptome, behandlungsbedingte unerwünschte Effekte, soziale Unterstützung und Zukunftsperspektive. Ergebnisse des Fragebogens werden wie beim QLQ-C30 auf einer Skala von 0 bis 100 angegeben. Höhere Werte in einer der funktionellen Dimensionen bzw. in der Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand bedeuten eine Verbesserung, höhere Werte in den Skalen zur Symptomatik bedeuten eine Verschlechterung des Zustands. <p>Über eine lineare Transformation werden die Daten aller Kriterien und Domänen standardisiert in eine Skala von 0 bis 100 umgewandelt.</p> <ul style="list-style-type: none"> Als <u>Instrument zur Erfassung spezifischer Belastungen durch die Therapie</u> wurde der FACT/GOG-NTX ausgewählt. Er besteht aus 38 Elementen mit Fragen zu vier Lebensqualitätsdomänen: körperliches, funktionales, soziales/familiäres und emotionales Wohlbefinden. Zusätzliche Fragen betreffen Neurotoxizitäten im Zusammenhang mit der Therapie. Höhere Werte beschreiben eine höhere Lebensqualität. Niedrigere Werte auf dem Neurotoxizitätsscore bedeuten größere Neurotoxizität. <p>Bezugszeitraum für alle Instrumente ist die vergangene Woche.</p> <p>Von besonderem Interesse sind der Gesamtscore des EORTC-QLQ-C30, die Symptomskala des EORTC-QLQ-MY20 und die Subskala Neurotoxizität des FACT/GOG-NTX.</p> <p>Zeitpunkte: Screening, Tag 1 aller Therapiezyklen, Ende der Studie</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt. Sie kann mittels validierter Fragebogeninstrumente verlässlich erhoben und quantitativ erfasst werden. Die in den Zulassungsstudien mit Panobinostat zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzten generischen und erkrankungsspezifischen Fragebögen sind nachfolgend aufgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Der Fragebogen QLQ-C30 wurde von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) entwickelt und validiert [1], unter anderem auch innerhalb der Indikation des MM [17]. Als relevante Verschlechterung wird eine individuelle Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands/der Lebensqualität von 5 Punkten gegenüber dem Studienbeginn angenommen [22]. Andere Untersuchungen gehen von einer relevanten Veränderung erst ab einer Verbesserung von 8 Punkten bzw. einer Verschlechterung von 12 Punkten aus [17]. Der QLQ-MY20 ist ein erkrankungsspezifischer Fragebogen, der speziell zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit Multiplem Myelom entwickelt und validiert wurde [6]. Ein Anstieg um mindestens 5 Punkte bei der Dimension „Krankheitssymptome“ wird als relevant beschrieben [9]. Der FACT/GOG-NTX wurde von der Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Gruppe entwickelt und gilt als valide und reliabel {Calhoun, 2003 177 /id; Sonneveld, 2013 180 /id}. Eine Verminderung von 3 Punkten wurde als definitive Verschlechterung für die Subskala Neurotoxizität definiert

Lebensqualität	
	[9]. Er wurde in Bortezomibstudien bei Menschen mit Multiplem Myelom angewendet da periphere Neuropathie ein bekanntes unerwünschtes Ereignis der Behandlung mit Bortezomib ist [24,25].
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts unter Verwendung der EORTC-Instrumente ist nachvollziehbar beschrieben. Für die Interpretation des FACT/GOG-NTX fehlten Angaben zu den möglichen Skalenwerten. Aus ergänzenden Recherchen ergibt sich, dass die Subskalen jeweils eigene Wertebereiche haben. Die vom pU als wesentlich bewertete Subskala zur Neurotoxizität hat eine Spanne von 0 bis 44 Punkten. Der Gesamtscore des Instrumentes kann Werte von 0 bis 152 annehmen.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Der Einschätzung des pU, dass der QLQ-C30 und der QLQ-MY20 der EORTC sowie FACT/GOG-NTX valide Instrumente darstellen, kann gefolgt werden. Die psychometrischen Eigenschaften des FACT/GOG-NTX wurden bei Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren untersucht {Calhoun, 2003 177 /id}. Die Relevanzschwellen von 5 Punkten beim QLQ-MY20 sowie 3 Punkten beim FACT/GOG-NTX sind nicht validiert. In der zitierten Studie [9] werden die validierten Schwellen vom QLQ-C30 und von der FACIT-Fatigue-Skala analog für den QLQ-MY20 sowie den FACT/GOG-NTX verwendet. Gruppenunterschiede von mindestens 4 Punkten wurden für den Gesamtscore des FACT-G (als Subskala des FACT/GOG-NTX) anhand der Ergebnisse verschiedener Stichproben von Menschen mit Krebs als relevant festgelegt {Cella, 2002 178 /id}. Die Relevanzschwellen von 8 sowie 12 Punkten für den EORTC-QLQ-C30 werden als geeignet erachtet, da sie in einer Stichprobe von Menschen mit Multiplem Myelom untersucht wurden [17].</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität</u>.“</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität werden in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Panobinostat eingeschlossen.</p>

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschten (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE). Das Auftreten von (S)UE wurde kontinuierlich erfasst. UE konnten vom Studienpersonal erfragt und auch jederzeit durch die Teilnehmenden selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen, wie Labormessungen nach definierten Kriterien, festgestellt werden. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung der Patientinnen und Patienten wurden regelmäßig untersucht. UE wurden anhand Version 3.0 der Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE) bewertet und nach MedDRA kodiert.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p>

Sicherheit	
	Die Verringerung von Nebenwirkungen ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und ist somit als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen.
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar beschrieben. <u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Der Einschätzung des pU zur Patientenrelevanz von Sicherheitsendpunkten kann gefolgt werden. Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Die Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse werden in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Panobinostat eingeschlossen.

2.5.4 Statistische Methoden

In diesem Abschnitt werden die verwendeten Methoden zur statistischen Auswertung der Studie PANORAMA-1 beschrieben.

Studie PANORAMA-1

Statistische Modelle und Tests

Das Studiendesign dient der Überprüfung folgender Hypothesen:

$H_{01}: S(t)_{\text{PAN+BTZ/dex}} = S(t)_{\text{Placebo+BTZ/dex}}$ versus $H_{11}: S(t)_{\text{PAN+BTZ/dex}} \neq S(t)_{\text{Placebo+BTZ/dex}}$, wobei $S(t)$ die Überlebensfunktion des PFS zum Zeitpunkt t bezeichnet.

Die Überlebenszeitdaten wurden mittels der Methode nach Kaplan-Meier und der Cox-Proportional-Hazard-Regression ausgewertet. Bei der Kaplan-Meier-Methode wurden die Überlebenskurven getrennt für die beiden Behandlungsarme über die Zeit der Studiendauer abgetragen und mittels Log-Rank-Test (stratifiziert nach Stratifizierungsvariablen: Anzahl der Vorbehandlungen und vorangegangene Bortezomibtherapie) auf einen statistisch signifikanten Unterschied getestet. Die Cox-Proportional-Hazards-Regression wurde zur Berechnung des Hazard Ratios und dessen 95 % Konfidenzintervall herangezogen. Hierbei wurde ebenfalls eine Stratifizierung nach Randomisierungsfaktoren (Anzahl der Vortherapien, vorherige Bortezomibtherapie) zugelassen.

Analog wurde mit den Daten zum wesentlichen sekundären Endpunkt Gesamtüberleben (OS) verfahren.

Die Veränderung der Lebensqualität wurde mittels Varianzanalyse nach der Maximum-Likelihood-Methode untersucht. In dieser Analyse sind die Veränderungen der Lebensqualität im Vergleich zur Basisuntersuchung zu allen Zeitpunkten berücksichtigt. Die Kovarianzstruktur der wiederholten Messungen wurde anhand des Bayesian Information Criterion (BIC) aus drei unterschiedlichen Methoden (unstructured, compound symmetry, first-order autoregressive) bestimmt und für jedes Modell individuell angepasst. In jedem Modell wurden die

Stratifizierungsfaktoren (Anzahl der Vortherapien, vorherige Bortezomibtherapie) sowie Alter und Behandlungsgruppe als Fixed Factors im Modell berücksichtigt, während für den Ausgangswert der Lebensqualität zur Basis adjustiert wurde.

Zur Untersuchung der Sicherheitsendpunkte wird die Gesamtinzidenz von UE, von SUE und von Studienabbrüchen aufgrund von UE berichtet. Weiterhin dargestellt werden besonders relevante UE im Detail nach Häufigkeit und Schweregrad (gemäß CTC). Zusätzlich wurde das Relative Risiko (RR) als Risikoschätzer angegeben.

Fallzahlplanung

Basierend auf Ergebnissen der APEX-Studie [25] wurde für die Fallzahlplanung eine Verbesserung von 10,2 Monaten des medianen PFS im Interventionsarm im Vergleich zu 7,5 Monaten im Kontrollarm angenommen. Die entsprechende Hazard-Rate ist 0,74. Ein zweiseitiger Logrank-Test mit einem kumulativen Typ-1-Fehler von $\alpha = 0,05$ und einer „Power“ von $1-\beta = 90$ Prozent wurde für den 3-Look-Gruppensequenzplan benutzt. Anhand der oben aufgeführten Annahmen und durch eine 1:1- Randomisierung der beiden Studienarme wurden insgesamt 460 PFS-Ereignisse benötigt. Unter der Erwartung eines 20-prozentigen Verlustes für die Nachverfolgung mussten 762 Patientinnen und Patienten randomisiert werden. Für den sekundären Endpunkt OS wird eine mediane Überlebenszeit von 14,6 Monaten im Kontrollarm beziehungsweise 20 Monaten im Interventionsarm angenommen (HR = 0,73). Ein Behandlungsunterschied könnte bei einem 5-prozentigem Signifikanzniveau mit einer „Power“ von 88,7 Prozent gezeigt werden.

Interimsanalysen und multiples Testen

Zwei Interimsanalysen zum primären Endpunkt PFS waren geplant:

- zur Überprüfung von „Futility“ bei Erreichen von 33 Prozent der benötigten 460 PFS-Ereignisse
- zur Untersuchung von Wirksamkeit bei Erreichen von 80 Prozent

Um der α -Fehler-Inflation entgegenzuwirken, wurden vorab gruppensequenzielle Verfahren nach O'Brien-Fleming mit dem Alpha-Spending-Verfahren sowohl für PFS als auch OS festgelegt. In einer festgelegten hierarchischen Testprozedur war das Gesamtüberleben jedoch nur dann zu analysieren, wenn der Vergleich der Daten zum PFS statistisch signifikante Unterschiede der Wirksamkeit ergeben hat. Wenn der Unterschied beim Vergleich des Gesamtüberlebens zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse nicht statistisch signifikant ist, ist eine finale OS-Analyse geplant nachdem 415 OS-Ereignisse beobachtet wurden.

Sensitivitätsanalysen

In der Studie waren verschiedene Auswertungen für PFS als Sensitivitätsanalysen vor Beginn der Studie festgelegt. Dies waren Auswertungen auf Basis verschiedener Zensierungsregeln (unterschiedlichen Ersetzungsverfahren für fehlende Werte), Protokollverletzungen (Per-Protocol-Stichproben), potentieller Ungleichheiten bei den Ausgangswerten und der Bewertung durch ein unabhängiges Review-Komitee.

Für die Bewertung durch die FDA wurden zusätzliche Analysen durchgeführt. Diese berücksichtigten die fehlenden PEP-Messungen von M-Proteinen (siehe Protokolländerungen) und ein „worse case scenario“, in welches die minimal möglichen PFS-Ereignisse unter Panobinostat und die maximal möglichen PFS-Ereignisse unter Placebo einbezogen wurden [5].

Studienpopulationen

- Full-Analysis-Set (FAS): alle randomisierten Patientinnen und Patienten (entspricht ITT-Prinzip)
- Safety-Set: alle Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Einnahme der Studienmedikation, analysiert wie behandelt
- Per-Protocol-Set (PP-Set): alle Patientinnen und Patienten im FAS ohne größere Protokoll-Abweichungen

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen waren im Studienprotokoll vorab geplant (siehe Tabelle 1).

Datenzensierungen und –imputationen

Patientinnen und Patienten ohne dokumentierten Progress/Wiederauftreten oder Tod zum Zeitpunkt des Datenschnittes oder solche, die eine weitere Krebstherapie benötigten, wurden für die PFS-Analyse zum Zeitpunkt ihrer letzten Untersuchung zensiert (siehe Tabelle 11). Eine adäquate Bewertung des Ansprechens ist durch eine Beurteilung des Krankheitsstatus abseits von „unbekannt“ oder „nicht durchgeführt“ gegeben. Unterschiedliche Ersetzungsverfahren für fehlende Werte wurden im Rahmen der Sensitivitätsanalysen (siehe oben) untersucht.

Tabelle 11: Zensierungsgründe für PFS-Analysen

	PFS Zensierungsgrund	Definition
1	fortlaufend ohne PFS-Ereignis	Patientin/Patient für weitere Nachbeobachtung zulässig
2	adäquate Bewertung des Ansprechens nicht verfügbar	Patientin/Patient steht aus nachrangigen Gründen nicht für weitere Nachbeobachtung zur Verfügung
2.1	verloren für die Nachbeobachtung („lost to follow-up“)	Patientin/Patient ist für die Nachbeobachtung verloren gegangen (lost to follow-up) wie dokumentiert am Ende der Behandlung oder am Ende der Studie
2.2	Einverständnis zur Nachbeobachtung zurückgezogen	Patientin/Patient hat Einverständnis zur Nachbeobachtung zurückgezogen wie dokumentiert am Ende der Behandlung (tick box) oder am Ende der Studie
2.3	andere	Patientin/Patient beendete Nachbeobachtung aus folgenden Gründen: Protokollverstoß, administrative Probleme wie dokumentiert am Ende der Studie
3	neue Krebstherapie ergänzt	Beginn einer neuen Krebstherapie wie dokumentiert unter „Anti-neoplastic therapies since discontinuation of study drug“ des Fallberichtbogens

	PFS Zensierungsgrund	Definition
4	Ereignisse nach ≥ 2 fehlenden adäquaten Bewertungen des Ansprechens dokumentiert	Patientin/Patient erlebte PFS-Ereignis mit 2 oder mehr fehlenden adäquaten Wirksamkeitsbeurteilungen vor dem Ereignis

Zensierungen für die OS-Analysen erfolgten zum Zeitpunkt des letzten Kontakts, wenn keine Information über den Tod vorlag.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse des primären Endpunktes sowie weiterer als patientenrelevant erachteter Endpunkte der Studie PANORAMA-1 dargestellt.

Allgemeine Angaben

Als primäre Population für die Studie PANORAMA-1 wurde vom pU das Full Analysis Set (FAS) gewählt. Aus diesem sind 169 (43,7 Prozent) Patientinnen und Patienten des Interventionsarmes sowie 192 (50,4 Prozent) des Kontrollarmes in die Behandlungsphase 2 (Zyklus 9 bis 12) übergegangen. Zum Datum des Datenschnittes für den Studienbericht (10.09.2013) waren noch 58 Teilnehmende (Panobinostat: 41 vs Placebo: 17) in der Nachbeobachtung für Krankheitsprogress und 416 Teilnehmende in der Nachbeobachtung für Gesamtüberleben dokumentiert.

Tabelle 12: Allgemeine Angaben zum Status und zur Arzneimitteleinnahme der Teilnehmenden in der Studie PANORAMA-1 (Datenschnitt 10.09.2013)

PANORAMA-1	Gesamtstichprobe		zulassungskonforme Subgruppe	
	PAN + BTZ + DEX (n = 387)	PBO + BTZ + DEX (n = 381)	PAN + BTZ + DEX (n = 73)	PBO + BTZ + DEX (n = 74)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation ¹⁾ n (%)	382 (98,7)	376 (98,7)	k.A.	k.A.
Abnormales Ergebnis des Testablaufes n (%)	3 (0,8)	8 (2,1)	k.A.	k.A.
Administrative Probleme n (%)	2 (0,5)	1 (0,3)	k.A.	k.A.
aufgrund von UE n (%)	130 (33,6)	66 (17,3)	k.A.	k.A.
Tod ²⁾ n (%)	21 (5,4)	17 (4,5)	k.A.	k.A.
Krankheitsprogression n (%)	82 (21,2)	153 (40,2)	k.A.	k.A.
Lost to Follow-up n (%)	1 (0,3)	0 (0)	k.A.	k.A.
Neue Krebstherapie	4 (1,0)	7 (1,8)	k.A.	k.A.
Protokollverletzung n (%)	3 (0,8)	4 (1,0)	k.A.	k.A.
Entzug der Einverständniserklärung n (%)	34 (8,8)	18 (4,7)	k.A.	k.A.
Behandlung vollständig	102 (26,4)	102 (26,8)	k.A.	k.A.
Behandlungsdauer (Tage)				
n ³⁾	381	377	72	73
Mittelwert (SD)	183,5 (125,8)	195,0 (118,3)	180,7 (130,9)	160,6 (106,0)
Median (min - max)	152,0 (3,0 – 411,0)	187,0 (3,0 – 443,0)	135,5 (3,0 – 411,0)	145,0 (5,0 – 443,0)

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Panobinostat

PANORAMA-1	Gesamtstichprobe		zulassungskonforme Subgruppe	
	PAN + BTZ + DEX (n = 387)	PBO + BTZ + DEX (n = 381)	PAN + BTZ + DEX (n = 73)	PBO + BTZ + DEX (n = 74)
relative Intensität der Dosierung ⁴⁾ Mittelwert (SD)				
n ³⁾	381	377	k.A.	k.A.
Panobinostat	79,4 (16,6)	-	k.A.	k.A.
Placebo	-	90,5 (14,6)	k.A.	k.A.
Bortezomib	75,8 (16,3)	83,3 (14,1)	k.A.	k.A.
Dexametason	83,1 (16,9)	89,4 (14,1)	k.A.	k.A.
Abbruch der Nachbeobachtung für Krankheitsprogress ⁵⁾ n (%)				
Administrative Probleme n (%)	7 (1,8)	6 (1,6)	k.A.	k.A.
Tod ⁶⁾ n (%)	28 (7,2)	19 (5,0)	k.A.	k.A.
Krankheitsprogression n (%)	206 (53,2)	268 (70,3)	k.A.	k.A.
Lost to Follow-up n (%)	3 (0,8)	1 (0,3)	k.A.	k.A.
Neue Krebstherapie	27 (7,0)	22 (5,8)	k.A.	k.A.
Protokollverletzung n (%)	3 (0,8)	4 (1,0)	k.A.	k.A.
Entzug der Einverständniserklärung n (%)	72 (18,6)	44 (11,5)	k.A.	k.A.
Beobachtungsdauer (Wochen)				
Median	125,0	126,3	k.A.	k.A.
25. – 75. Perzentile	102,3 – 143,9	102,7 – 143,9	k.A.	k.A.
min – max	78,3 – 188,3	79,3 – 188,7	k.A.	k.A.

PANORAMA-1	Gesamtstichprobe		zulassungskonforme Subgruppe	
	PAN + BTZ + DEX (n = 387)	PBO + BTZ + DEX (n = 381)	PAN + BTZ + DEX (n = 73)	PBO + BTZ + DEX (n = 74)
Mindestens eine Begleitmedikation erhalten n (%)				
gesamt	380 (99,7)	372 (98,7)	k.A.	k.A.
Antibiotika	169 (44,4)	147 (39,0)	k.A.	k.A.
Antiinfektiva	118 (31,0)	94 (24,9)	k.A.	k.A.
Durchfallmittel (motilitäshemmende Medikamente)	173 (45,4)	96 (25,5)	k.A.	k.A.
Koloniestimulierende Faktoren	50 (13,1)	16 (4,2)	k.A.	k.A.
Kombi. von Penicillinen, inkl. Beta-Lactamase-Inhibitoren	116 (30,4)	94 (24,9)	k.A.	k.A.
Kombi. von Sulfonamiden und Trimethoprim, inkl. Derivate	133 (34,9)	112 (29,7)	k.A.	k.A.
Elektrolytlösungen	164 (43,0)	123 (32,6)	k.A.	k.A.
Fluorochinolone	165 (43,3)	143 (37,9)	k.A.	k.A.
Mukolytika	122 (32,0)	93 (24,7)	k.A.	k.A.
andere Antibiotika für die topische Anwendung	145 (38,1)	103 (27,3)	k.A.	k.A.
andere nasal applizierte Präparate	132 (34,6)	105 (27,9)	k.A.	k.A.
andere Ophthalmologika	221 (58,0)	172 (45,6)	k.A.	k.A.

PANORAMA-1	Gesamtstichprobe		zulassungskonforme Subgruppe	
	PAN + BTZ + DEX (n = 387)	PBO + BTZ + DEX (n = 381)	PAN + BTZ + DEX (n = 73)	PBO + BTZ + DEX (n = 74)
Kalium	138 (36,2)	82 (21,8)	k.A.	k.A.
Propulsiva (motilitätsfördernde Medikamente)	142 (37,3)	81 (21,5)	k.A.	k.A.
Protonenpumpenhemmer	242 (63,5)	202 (53,6)	k.A.	k.A.
5-HT3 Serotonin-Rezeptorantagonisten	84 (22,0)	60 (15,9)	k.A.	k.A.
Natrium	60 (15,7)	42 (11,1)	k.A.	k.A.
Lösungen mit Wirkung auf den Elektrolythaushalt	152 (39,9)	107 (28,4)	k.A.	k.A.
Cephalosporine der dritten Generation	80 (21,0)	55 (14,6)	k.A.	k.A.

¹⁾ primäre Begründung für den Abbruch der Therapie auf dem Fallberichtsbogen „Ende der Therapie“

²⁾ „Tod“ als primärer Grund auf dem Fallberichtsbogen „Ende der Therapie“ dokumentiert

³⁾ Sicherheitspopulation

⁴⁾ 100*Intensität der Dosierung/geplante Intensität der Dosierung, Einheit: Prozent

⁵⁾ primäre Begründung auf dem Fallberichtsbogen „Ende der Studie“

⁶⁾ „Tod“ als primärer Grund auf dem Fallberichtsbogen „Ende der Studie“ dokumentiert

Abkürzungen: SD Standardabweichung; k.A. keine Angabe

Mortalität

Als Mortalitätsendpunkt stehen Ergebnisse für das „Gesamtüberleben“ zur Verfügung. In Tabelle 13 und Abbildung 3 werden die Ergebnisse der zulassungskonformen Subgruppe dargestellt. Ergebnisse der Gesamtstichprobe von PANORAMA-1 werden im Text darunter beschrieben.

Tabelle 13: Ergebnisse zur Mortalität in der zulassungskonformen Subgruppe aus PANORAMA-1 (Datenschnitt 18.08.2014)

PANORAMA-1	PAN + BTZ + DEX n = 73	PBO + BTZ + DEX n = 74
Ereignisse/Zensurierungen ¹⁾ n (%)	43 (58,9)/30 (41,1)	49 (66,2)/25 (33,8)
Mediane Gesamtüberlebenszeit (95 % KI) in Monaten	26,12 (19,58 – 34,63)	19,52 (14,09 – 29,37)
Hazard-Ratio (95 % KI)	0,84 (0,55 – 1,28)	
p-Wert	nicht berechnet	

¹⁾ Zensurierungen für die OS-Analysen erfolgten zum Zeitpunkt des letzten Kontakts, wenn keine Information über den Tod vorlag.

Abkürzungen: PAN Panobinostat; BTZ Bortezomib; DEX Dexametason; PBO Placebo; KI Konfidenzintervall; OS Gesamtüberleben

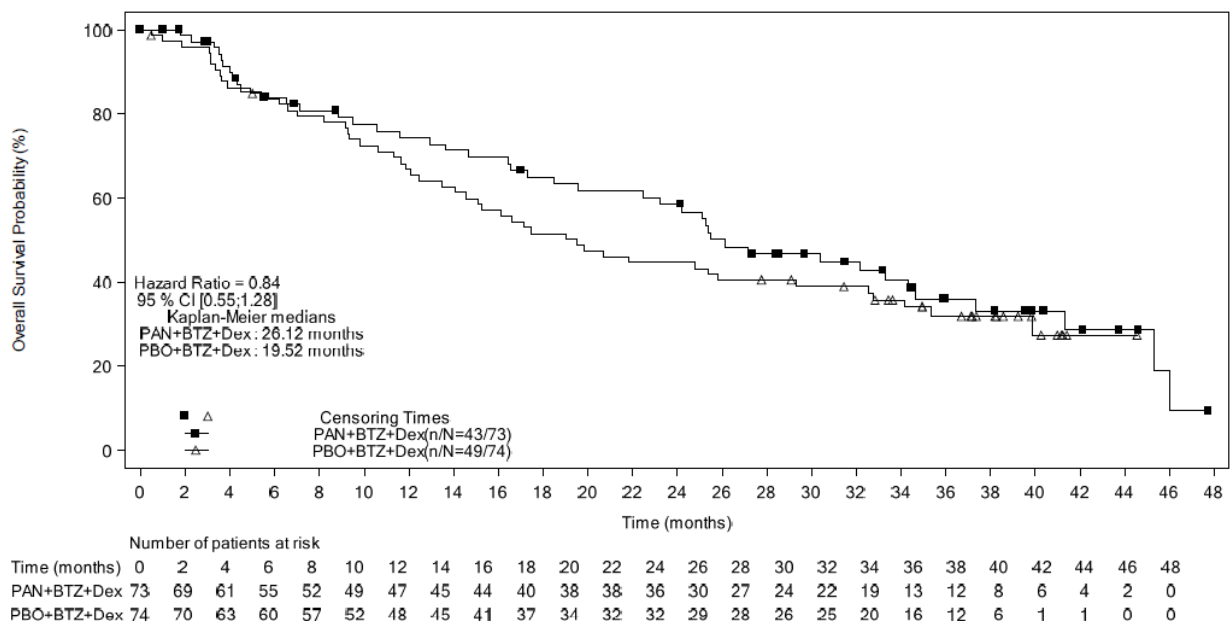


Abbildung 3: Gesamtüberleben (2. Zwischenanalyse) unterschieden nach Behandlungsgruppe in der zulassungskonformen Subgruppe von PANORAMA-1

Gesamte Stichprobe von PANORAMA-1

Die finale Analyse des Gesamtüberlebens erfolgt gemäß Studienprotokoll erst, sobald 415 Ereignisse vorliegen. Diese zweite, geplante Zwischenanalyse erfolgte nach 286 (68,9 Prozent der geplanten Ereignisse) beobachteten Ereignissen am 10.09.2013. Im Interventionsarm waren 53 (20,9 Prozent) Menschen und im Kontrollarm 41 (17,9 Prozent) Menschen für die

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Panobinostat

Analyse verloren (lost to follow-up). Die mediane Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben liegt bei 91,3 Wochen in beiden Gruppen. In der Panobinostatgruppe sind 134 (34,6 Prozent) Patientinnen und Patienten verstorben. In der Placebogruppe waren es 152 (39,9 Prozent). Die geschätzte mediane Gesamtüberlebenszeit liegt bei 33,64 Monaten unter Panobinostat und 30,39 unter Placebo (HR 0,87; 95% KI [0,69 – 1,10]). Der Unterschied zwischen den Kaplan-Meier-Kurven war nicht statistisch signifikant ($p = 0,2586$). Für diese Zwischenanalyse wäre p von kleiner oder gleich 0,0131 zu erreichen gewesen, um die statistische Signifikanz des Unterschiedes zu erklären.

Morbidität

Als Morbiditätsendpunkt werden die Ergebnisse für das „progressionsfreie Überleben“ ergänzend dargestellt, werden aber nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt (siehe Tabelle 4). Es ist ein kombinierter Endpunkt aus verschiedenen Laborparametern, Ergebnissen aus klinischer Untersuchung und Bildgebung sowie Tod. Er war für die Studie PANORAMA-1 als primärer Endpunkt geplant. In Tabelle 14 und Abbildung 4 werden die Ergebnisse der zulassungskonformen Subgruppe dargestellt. Ergebnisse der Gesamtstichprobe von PANORAMA-1 werden im Text darunter beschrieben.

Tabelle 14: Ergebnisse zur Morbidität in der zulassungskonformen Subgruppe aus PANORAMA-1 (Datenschnitt 18.08.2014)

PANORAMA-1	PAN + BTZ + DEX n = 73	PBO + BTZ + DEX n = 74
Ereignisse/Zensierungen n (%)	44 (60,3)/29 (39,7)	54 (73,0)/20 (27,0)
Ereignisgrund ¹⁾ n (%)		
Krankheitsprogression	37 (50,7)	49 (66,2)
Wiederauftreten nach kompletter Remission	3 (4,1)	0
Tod	4 (5,5)	5 (6,8)
Mediane progressionsfreie Zeit (95 % KI) in Monaten	12,5 (7,3 - 14,0)	4,7 (3,7 - 6,1)
Hazard-Ratio (95 % KI)	0,47 (0,31 - 0,72)	
p-value	0,0003	

¹⁾ Detaillierte Ergebnisse zu den einzelnen Komponenten des PFS liegen nicht vor. Im Bogen wurde lediglich „Krankheitsprogression“, „Wiederauftreten“ oder „Tod“ dokumentiert.

Abkürzungen: PAN Panobinostat; BTZ Bortezomib; DEX Dexametason; PBO Placebo; KI Konfidenzintervall

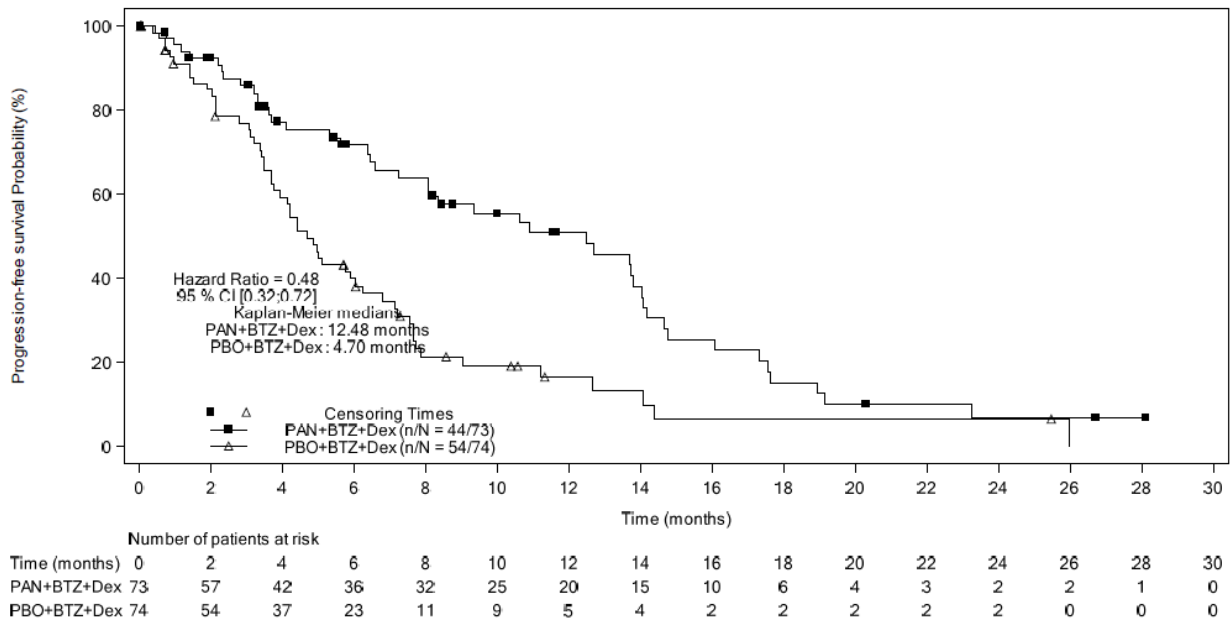


Abbildung 4: PFS (finale Analyse) unterschieden nach Behandlungsgruppe in der zulassungskonformen Subgruppe von PANORAMA-1

Gesamte Stichprobe von PANORAMA-1

Die finale Analyse des PFS war gemäß Studienprotokoll nach der Beobachtung von 460 PFS-Ereignissen geplant. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes (10.09.2013) waren 467 PFS-Ereignisse dokumentiert. Der Anteil „lost to follow-up“ war insgesamt 0,5 Prozent. Die mediane Nachbeobachtungszeit für das PFS lag bei 28,1 Wochen im Panobinostatarm und bei 24,29 Wochen im Placeboarm. In der Panobinostatgruppe waren 207 (53,5 Prozent) PFS-Ereignisse eingetreten. In der Placebogruppe waren es 260 (68,2 Prozent). Das geschätzte mediane progressionsfreie Überleben lag bei 11,99 Monaten unter Panobinostat und 8,08 unter Placebo (HR 0,63; 95% KI 0,52 – 0,76). Der p-Wert für den Unterschied zwischen den Kaplan-Meier-Kurven lag unter 0,0001. Um einen statistisch signifikanten Unterschied zu erklären, war ein p kleiner oder gleich 0,0458 notwendig.

Sensitivitätsanalysen wurden mit den Daten der Gesamtstichprobe durchgeführt und erzielten ähnliche HR zwischen 0,58 und 0,71 zugunsten von Panobinostat mit jeweils statistischer Signifikanz für die Gruppenunterschiede.

Lebensqualität

Als Lebensqualitätseindpunkte stehen Ergebnisse zu Veränderungen im EORTC-QLQ-C30 und im EORTC-QLQ-MY20 sowie im FACT/GOG-NTX zur Verfügung. Wegen einer geringen Anzahl auswertbarer Beobachtungen hat der pU auf eine Auswertung für die zulassungsrelevante Subpopulation verzichtet. Im Folgenden werden die Daten und zeitlichen Verläufe für die gesamte Stichprobe präsentiert. Die Auswahl für die Darstellung ist reduziert auf den Gesamtscore des EORTC-QLQ-C30, die Symptomskala des EORTC-QLQ-MY20 und den Gesamtscore sowie die Neurotoxizitätsskala des FACT/GOG-NTX. Ergebnisse weiterer Subskalen sind im ergänzenden Text beschrieben. Als Zeitpunkte für die Darstellung wurden

der Studienbeginn, das Ende der Behandlungsphase 1 (Woche 24) und 2 (Woche 48) sowie das Ende der Studie ausgewählt.

Bei einem Rücklauf von 98 Prozent zu Beginn der Studie sanken die Rücklaufquoten für den EORTC-QLQ-C30 bereits während der Behandlungsphasen in beiden Behandlungsgruppen erheblich (Panobinostat: 39 Prozent, Placebo: 48 Prozent). Zum Studienabschluss lag der Rücklauf bei 27 Prozent in der Panobinostatgruppe und 35 Prozent in der Placebogruppe. Für die Fragebögen EORTC-QLQ-MY20 und FACT/GOG-NTX waren die Zahlen jeweils etwas niedriger, im Verlauf jedoch gleichfalls stark abnehmend. Bei wenigen Teilnehmenden die die Fragebögen ausfüllten waren die meisten vollständig.

Tabelle 15: Ergebnisse zur Lebensqualität in der Gesamtstichprobe von aus PANORAMA-1 (Datenschnitt 10.09.2013)

PANORAMA-1		PAN + BTZ + DEX n = 387		PBO + BTZ + DEX n = 381		Mittelwertdifferenz der absoluten Veränderung (SEM) p-Wert
		n	Veränderung zu Studienbeginn (SEM) ^{2,3)}	n	Veränderung zu Studienbeginn (SEM) ^{4,5)}	
Gesamtscore des EORTC- QLQ-C30 (Global Health Status) ¹⁾	Woche 24	150	-7,867 (1,420)	176	-1,518 (1,320)	-6,350 (1,921) 0,0010
	Woche 48	38	-2,986 (2,150)	26	4,345 (2,425)	-7,331 (3,230) 0,0236
Symptomskala des EORTC- QLQ-MY20 (Disease Symptom Score) ⁶⁾	Woche 24	148	-4,401 (1,086)	177	-6,797 (1,014)	2,396 (1,472) 0,1040
	Woche 48	37	-2,836 (1,996)	26	-6,626 (2,294)	3,790 (3,035) 0,2121
Gesamtscore des FACT/GOG- NTX ¹⁾	Woche 24	146	-10,581 (1,198)	172	-9,179 (1,145)	-1,402 (1,642) 0,3936
	Woche 48	35	-5,871 (1,717)	26	-3,151 (1,917)	-2,720 (2,563) 0,2891

¹⁾ höhere Werte bedeuten Verbesserung

²⁾ Mittelwert (SD) zum Studienbeginn: EORTC-QLQ-C30 = 60,86 (21,153); EORTC-QLQ-MY20 = 24,90 (20,280); FACT/GOG-NTX = 111,19 (19,879)

³⁾ Mittelwert (SD) zum Studienende: EORTC-QLQ-C30 = 58,98 (23,705); EORTC-QLQ-MY20 = 21,29 (18,254); FACT/GOG-NTX = 104,27 (21,025)

⁴⁾ Mittelwert (SD) zum Studienbeginn: EORTC-QLQ-C30 = 58,27 (23,250); EORTC-QLQ-MY20 = 26,23 (21,730); FACT/GOG-NTX = 111,12 (21,177)

⁵⁾ Mittelwert (SD) zum Studienende: EORTC-QLQ-C30 = 58,77 (23,444); EORTC-QLQ-MY20 = 20,17 (21,506); FACT/GOG-NTX = 106,28 (21,827)

⁶⁾ höhere Werte bedeuten Verschlechterung

Abkürzungen: EORTC-QLQ-C30 European Organization for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life-Core Questionnaire; EORTC-QLQ-MY20 Multiple Myeloma Module; FACT/GOG-NTX Functional Assessment of Cancer Therapy/ Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity Questionnaire; PAN Panobinostat; BTZ Bortezomib; DEX Dexametason; PBO Placebo; SEM Standardfehler

EORTC-QLQ-C30

Die Ergebnisse des Fragebogens werden auf einer Skala von 0 bis 100 angegeben. Höhere Werte in einer der funktionellen Dimensionen bzw. in der Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand bedeuten eine Verbesserung, höhere Werte in den Skalen zur Symptomatik bedeuten eine Verschlechterung des Zustands. Individuelle Veränderungen von 8 Punkten bei Verbesserungen sowie 12 Punkten bei Verschlechterungen gegenüber dem Studienbeginn werden als relevant angenommen.

Neben den Gruppenunterschieden im Gesamtscore (siehe Tabelle 15) waren für zwölf der weiteren 14 Subskalen zu verschiedenen Zeitpunkten signifikante Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zu beobachten. Davon gestalten sich elf zu Ungunsten von Panobinostat. Im Symptombereich „Verstopfung“ geben die Mitglieder der Kontrollgruppe schlechtere Werte an. Der Zeitverlauf für den Gesamtscore ist in der Abbildung 5 dargestellt.

Relevante absolute Veränderungen innerhalb der Behandlungsgruppen waren in verschiedenen Subskalen zu beobachten. Bis zur Studienwoche 18 lag der Rücklauf der Fragebögen bei etwa 50 Prozent. In diesem Zeitraum wurden im Panobinostatarm mittlere Verschlechterungen in den Subskalen Rollenfunktion (-14,15 Punkte), Fatigue (+15,36 Punkte), Dyspnoe (+13,21 Punkte), Appetitverlust (+19,79 Punkte) und Diarrhoe (+21,42 Punkte) angegeben.

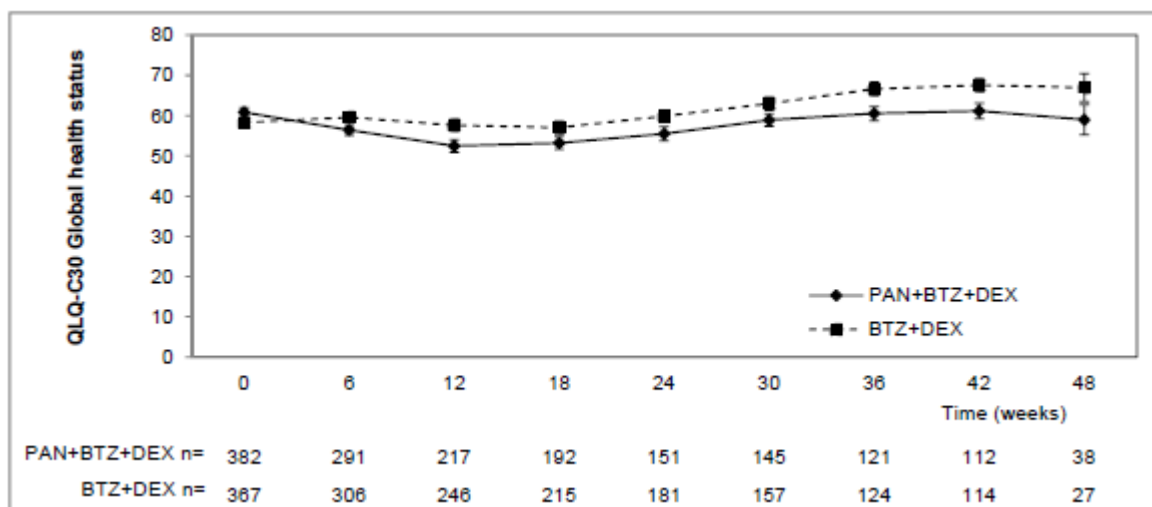


Abbildung 5: Absolute Werte des Gesamtscores des EORTC-QLQ-C30 (Global Health Status) mit Standardfehler für die Gesamtstichprobe von PANORAMA-1

EORTC-QLQ-MY20

Ergebnisse des QLQ-MY20-Fragebogens werden auf einer Skala von 0 bis 100 angegeben. Höhere Werte in einer der funktionellen Dimensionen bzw. in der Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand bedeuten eine Verbesserung, höhere Werte in den Skalen zur Symptomatik bedeuten eine Verschlechterung des Zustands.

Neben den Gruppenunterschieden der Symptomskala (siehe Tabelle 15) waren in der Domäne behandlungsbedingte unerwünschte Effekte in Woche 6 und 12 signifikante

Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zu Ungunsten von Panobinostat zu beobachten (Daten nicht gezeigt). Der Zeitverlauf der Symptomskala ist in der Abbildung 6 dargestellt.

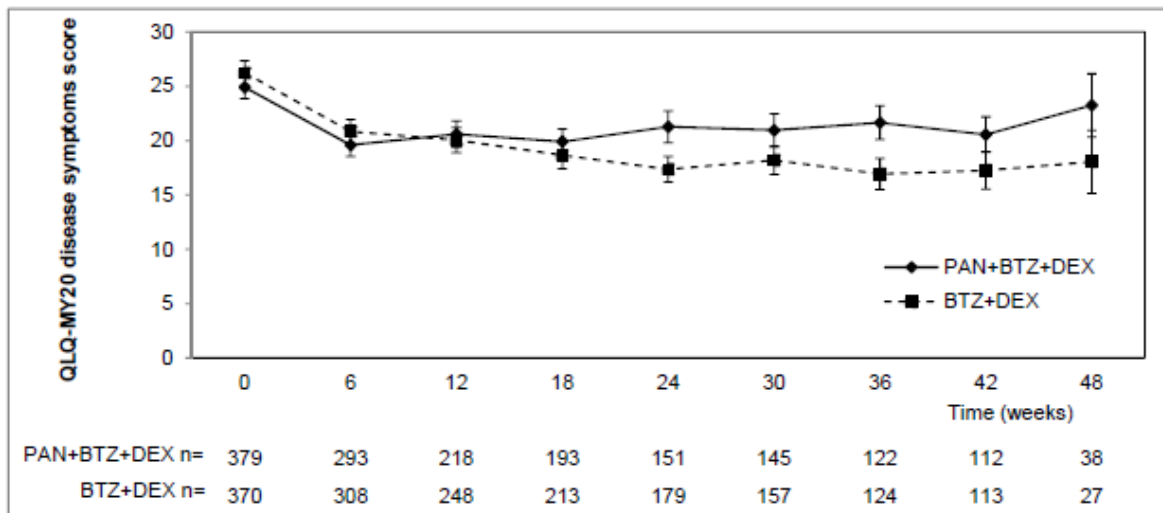


Abbildung 6: Absolute Werte des Gesamtscores des EORTC-QLQ-MY20 mit Standardfehler unterschieden nach Behandlungsgruppe in der Gesamtstichprobe von PANORAMA-1

FACT/GOG-NTX

Ergebnisse des FACT/GOG-NTX-Gesamtscores werden auf einer Skala von 0 bis 152 angegeben. Höhere Werte beschreiben eine höhere Lebensqualität. Ergebnisse der Subskala Neurotoxizität werden auf einer Skala von 0 bis 44 angegeben. Niedrigere Werte bedeuten hier größere Neurotoxizität. Für den Gesamtscore des FACT-G ist eine MID von 4 Punkten festgelegt.

Neben den Gruppenunterschieden im Gesamtscore des FACT/GOG-NTX (siehe Tabelle 15) wurden für fünf der weiteren sieben Subskalen zu verschiedenen Zeitpunkten signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Panobinostat beobachtet (Daten nicht gezeigt). Der signifikante Unterschied im Gesamtscore des FACT-G in Woche 12 (Mittelwertdifferenz der absoluten Veränderung \pm SEM: $-2,552 \pm 1,107$; $p = 0,0215$) zu Ungunsten von Panobinostat erreicht dabei keine Relevanz im Sinne der MID. Der Zeitverlauf der Subskala zur Neurotoxizität ist in der Abbildung 7 dargestellt. Hier war der Unterschied in Woche 6 statistisch signifikant (Mittelwertdifferenz der absoluten Veränderung \pm SEM: $-0,921 \pm 0,447$; $p = 0,0397$).

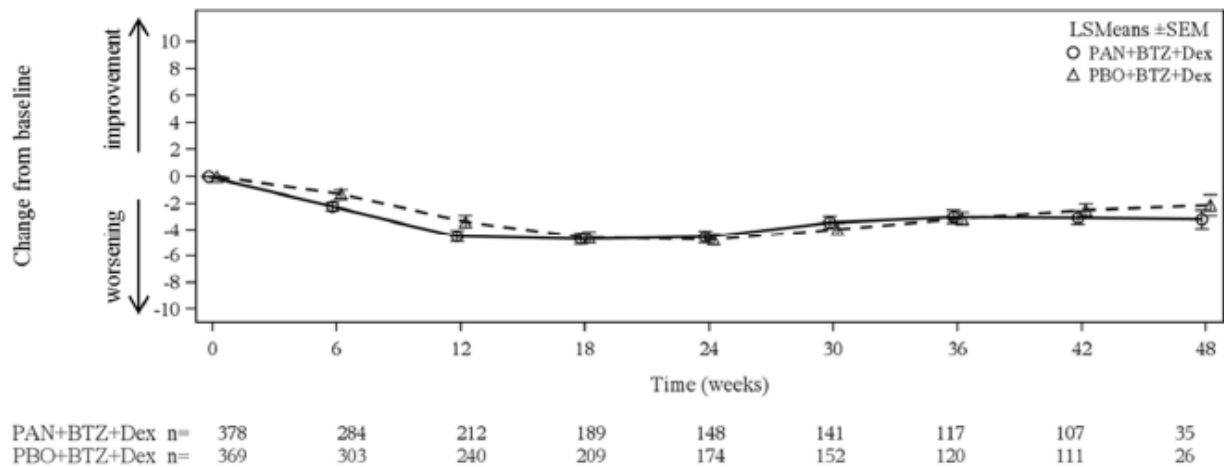


Abbildung 7: Differenzen zu den Ausgangsdaten der Subskala zur Neurotoxizität unterschieden nach Behandlungsgruppe in der Gesamtstichprobe von PANORAMA-1

Sicherheit

Sicherheitsaspekte wurden kontinuierlich dokumentiert. In Tabelle 16 und Tabelle 17 werden die Ergebnisse der zulassungskonformen Subgruppe dargestellt. Ergebnisse der Gesamtstichprobe von PANORAMA-1 werden im Text darunter beschrieben.

Tabelle 16: Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte – Zusammenfassung für die zulassungskonforme Subpopulation aus PANORAMA-1

mindestens ein ...	PAN + BTZ + Dex n = 72 ¹⁾	PBO + BTZ + Dex n = 73 ¹⁾	RR (95 %-KI)
UE	72 (100,0)	72 (98,6)	-
UE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3	71 (98,6)	62 (84,9)	1,16 (1,05 - 1,28)
SUE	43 (59,7)	38 (52,1)	1,15 (0,86 - 1,53)
Abbruch der Studienmedikation wegen UE	23 (31,9)	13 (17,8)	1,79 (0,99 - 3,26)
Todesfälle unter der Behandlung ²⁾	5 (6,9)	5 (6,8)	1,01 (0,31 - 3,35)

¹⁾ Sicherheitspopulation

²⁾ unter der Behandlung und bis zu 28 Tage nach Abschluss/Abbruch der Behandlung eingetreten

Abkürzungen: UE unerwünschtes Ereignis; PAN Panobinostat; BTZ Bortezomib; DEX Dexametason; PBO Placebo; RR relatives Risiko; KI Konfidenzintervall; NCI-CTCAE National Cancer Institute- Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Gesamte Stichprobe von PANORAMA-1

Mit Grad 3 oder 4 wurden 96 Prozent der unerwünschten Ereignisse im Interventionsarm bewertet. Der Anteil im Kontrollarm lag bei 82 Prozent. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden unter Panobinostat bei 228 (59,8 Prozent) im Vergleich zu 157 (41,6 Prozent) Patientinnen und Patienten unter Placebo beobachtet. Wegen unerwünschter Ereignisse wurde bei 138 (36,2 Prozent) Teilnehmenden im Interventionsarm und bei 77

(20,4 Prozent) im Kontrollarm die Therapie abgebrochen. Unter der Behandlung starben 48 Menschen (Panobinostat: n = 30; 7,9 Prozent; Placebo: n = 18; 4,8 Prozent).

Unerwünschte Ereignisse

Dargestellt wird das Auftreten von mindestens einem UE Im Verlauf der Studien bei den Patientinnen und Patienten.

Tabelle 17: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ für die zulassungskonforme Subpopulation aus PANORAMA-1

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	PAN + BTZ + Dex n = 72 ¹⁾		PBO + BTZ + Dex n = 73 ¹⁾		RR (95 %-KI)	
	alle n (%)	Grade 3+4 n (%)	alle n (%)	Grade 3+4 n (%)	alle n (%)	Grade 3+4 n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Thrombozytopenie	70 (97,2)	49 (68,1)	65 (89,0)	32 (43,8)	1,09 (1,00 - 1,19)	1,55 (1,15 - 2,10)
Neutropenie	25 (34,7)	23 (31,9)	10 (13,7)	7 (9,6)	2,53 (1,31 - 4,89)	3,33 (1,52 - 7,30)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Diarrhö	55 (76,4)	24 (33,3)	34 (46,6)	11 (15,1)	1,64 (1,24 - 2,16)	2,21 (1,17 - 4,17)
Übelkeit	27 (37,5)	8 (11,1)	16 (21,9)	1 (1,4)	1,71 (1,01 - 2,90)	8,11 (1,04 - 63,22)
Erbrechen	18 (25,0)	4 (5,6)	7 (9,6)	2 (2,7)	2,61 (1,58 - 5,87)	2,03 (0,38 - 10,73)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Fatigue	43 (59,7)	19 (26,4)	36 (49,3)	10 (13,7)	1,21 (0,90 - 1,63)	1,93 (0,96 - 3,85)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Pneumonie	20 (27,8)	14 (19,4)	17 (23,3)	12 (16,4)	1,19 (0,68 - 2,09)	1,18 (0,59 - 2,38)
Sepsis	2 (2,8)	2 (2,8)	5 (6,8)	5 (6,8)	0,41 (0,08 - 2,02)	0,41 (0,08 - 2,02)
Gefäßerkrankungen						
Blutungen	20 (27,8)	2 (2,8)	11 (15,1)	2 (2,7)	1,84 (0,95 - 3,57)	1,01 (0,15 - 7,00)

¹⁾ Sicherheitspopulation

Abkürzungen: MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities; PAN Panobinostat; BTZ Bortezomib; DEX Dexametason; PBO Placebo; RR relatives Risiko; KI Konfidenzintervall

Gesamte Stichprobe von PANORAMA-1

Diarrhö (68,2 Prozent), Thrombozytopenie (64,6 Prozent), Anämie (41,5 Prozent), Fatigue (41,2 Prozent) und Übelkeit (36,2 Prozent) waren die am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse im Interventionsarm. Im Kontrollarm wurden Diarrhö (41,6 Prozent), Thrombozytopenie (40,8 Prozent), periphere Neuropathie (35,3 Prozent) and Anämie (33,4 Prozent) am häufigsten beobachtet. Neben den in Tabelle 17 genannten wiesen unter Panobinostat im Vergleich zu Placebo mindestens 10 Prozent mehr Teilnehmende folgende UE auf: Hypokaliämie (27,3 vs. 14,1 Prozent; Grad 3/4: 19,2 vs. 6,4 Prozent), Appetitverlust (28,1 vs. 12,5 Prozent; Grad 3/4: 3,1 vs. 1,1 Prozent) und Fieber (26,0 vs. 14,9 Prozent; Grad 3/4: 1,3 vs. 1,9 Prozent). Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit peripherer Neuropathie (periphere Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, Extremitätenschmerz oder Neuralgie) waren vergleichbar häufig (Panobinostat: 30,7 vs. Placebo: 35,3 Prozent), auch bei Grad 3/4 Ereignissen (Panobinostat: 6.8% vs. Placebo: 5.6 Prozent).

UE des CTCAE-Grades 3 oder höher (siehe auch Abschnitt „Unerwünschte Ereignisse“)

Die Häufigkeit von UE Grad 3 oder 4 lag im Interventionsarm der zulassungskonformen Subgruppe bei 98,6 Prozent und Kontrollarm bei 84,9 Prozent (RR = 1,16; 95%-KI [1,05 - 1,28]). Zur Art der UE siehe Tabelle 17. Jeweils fünf Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm starben unter der Therapie.

Gesamte Stichprobe von PANORAMA-1

Im Panobinostatarm starben 26 Patientinnen und Patienten (6,8 Prozent) ohne eine Klassifizierung als Krankheitsprogress. Die wichtigsten Gründe waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen (1,8 Prozent), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (1,6 Prozent), Herzerkrankungen sowie Neubildungen (je 1,0 Prozent). Im Placeboarm starben 12 Menschen (3,2 Prozent). Die häufigsten Gründe waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen (1,3 Prozent).

Schwerwiegende UE

SUE wurden in der zulassungskonformen Subgruppe für 59,7 Prozent der Teilnehmenden unter Panobinostat und für 52,1 Prozent unter Placebo berichtet (RR = 1,15; 95 %-KI [0,86 - 1,53]).

Gesamte Stichprobe von PANORAMA-1

Die Anteile schwerwiegender UE liegen bei 59,8 Prozent unter Panobinostat und 41,6 Prozent unter Placebo. Am häufigsten (mindestens 10 Prozent in einer Gruppe) wurden Thrombozytopenie, Diarrhö und Pneumonie beobachtet.

Zu einem Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation führende UE

Aufgrund von UE wurde in der zulassungskonformen Subgruppe die Behandlung bei 31,9 Prozent der Patientinnen und Patienten unter Panobinostat und bei 17,8 Prozent unter Placebo abgebrochen (RR = 1,79; 95%-KI [0,99 - 3,26]).

Gesamte Stichprobe von PANORAMA-1

Die Anteile der Studienabbrüche wegen UE lagen bei 36,2 Prozent unter Panobinostat und 20,4 Prozent unter Placebo. Bei 25,5 Prozent der Teilnehmenden im Interventionsarm waren die UE mit Grad 3 bis 4 bewertet. Im Kontrollarm lag der Anteil bei 13,3 Prozent. Die häufigsten Gründe (mindestens 10 Prozent in einer Gruppe) waren Diarrhö, Fatigue, Kraftlosigkeit und periphere Neuropathie.

Vom pU beschriebene UE von besonderem Interesse

Basierend auf den bekannten Sicherheitsprofilen von Panobinostat und Bortezomib wurden folgende UE mit besonderem Interesse beobachtet und im Studienbericht als klinisch bemerkenswert beschrieben: Thrombozytopenie, Anämie und Leukopenie als Folgen der Myelosuppression, akute Pankreatitis, Schwäche/Fatigue, Diarrhö, Blutung, Leberfunktionsstörung, Infektion (wie Pneumonie, Sepsis), koronare Herzerkrankung, periphere Neuropathie, QT-Zeitverlängerung, Nierenfunktionsstörung, Tachyarrhythmie und venöse Thromboembolie. Angaben zur Häufigkeit liegen für die gesamte Stichprobe aus PANORAMA-1 vor. Neben den bereits beschriebenen wurden Leberfunktionsstörungen häufiger (Unterschied von mindestens 5 Prozent) im Interventionsarm als im Kontrollarm (16,5 vs. 12,2 Prozent) beobachtet. Ebenfalls häufiger unter Panobinostat sind Leukopenie (45,9 vs. 24,1 Prozent), QT-Zeitverlängerung (10,5 vs. 6,1 Prozent), Nierenfunktionsstörung (18,9 vs. 10,9 Prozent) und Tachyarrhythmie (12,1 vs. 4,8 Prozent).

Ergänzende Informationen zur Sicherheit von Panobinostat

Seit Beginn des Jahres 2015 läuft die multizentrische und offene Phase-IIIb-Studie CLBH589D2001X. Unter einem erweiterten Behandlungsprotokoll erhalten Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem sowie rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason. Ziel ist, Betroffenen ohne zufriedenstellende Therapiealternativen eine Behandlung mit Panobinostat vor Abschluss der lokalen Genehmigungsverfahren zu Handelsverfügbarkeit und Kostenerstattung zur Verfügung zu stellen. Im Rahmen dieser Studie werden Daten zur Sicherheit von Panobinostat in der zulassungskonformen Kombination erfasst. Sie hat eine geplante Dauer bis zur Markteinführung in den jeweiligen Ländern beziehungsweise bis maximal Juli 2017. Bisher liegen im Herstellerdossier keine Ergebnisse vor.

Subgruppenanalysen

Für die zulassungskonforme Subgruppe wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Subgruppenanalysen wurden mit den Daten der Gesamtstichprobe von PANORAMA-1 für den primären Endpunkt PFS durchgeführt. Aus diesen gingen keine Ergebnisse im Widerspruch zur primären Analyse hervor (Daten nicht gezeigt).

2.7 Ergänzende Informationen aus PANORAMA-2

PANORAMA-2 ist eine multizentrische, einarmige und offene Phase-II-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und bortezomibrefraktärem multiplen Myelom. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten haben mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten. Unter der letzten bortezomibhaltigen Therapie zeigte sich eine Progression innerhalb von 60 Tagen. **Primäres Ziel** war es, die Gesamtansprechrates zu evaluieren. Patientenrelevante **sekundäre Ziele** waren das Gesamtüberleben, die Lebensqualität (FACT/GOG-NTX) sowie die Evaluierung der Sicherheit und Verträglichkeit. Insgesamt wurden 55 Patientinnen und Patienten zwischen dem 22. Juni 2010 und dem 23. August 2011 an zwölf Zentren der USA in die Studie eingeschlossen. Datenschnitt für die vorgelegte Analyse war am 4. Dezember 2012. Zwei Personen waren zu dieser Zeit noch in Behandlung.

Die Patientinnen und Patienten der Stichprobe (n = 55) waren im Mittel etwa 61 Jahre alt und hatten überwiegend einen ECOG-Status von 0 oder 1 (93 Prozent). Ein Drittel war im ISS-Stadium I erkrankt. Während ihrer letzten Bortezomibbehandlung waren 40 Patientinnen und Patienten (72,7 Prozent) progredient und 15 (27,3 Prozent) binnen 60 Tagen danach.

Die mediane Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des Datenschnittes lag bei 139 Tagen (Spanne: 2 bis 735 Tage). In der Behandlungsphase 1 hatten 24 Teilnehmende zwischen zwei und acht Behandlungszyklen abgeschlossen. In Behandlungsphase 2 hatten 13 Personen zwischen neun und zwölf Behandlungszyklen abgeschlossen.

In PANORAMA-2 sind 28 der 55 Patientinnen und Patienten verstorben. Das mediane **Gesamtüberleben** liegt bei 534 Tagen (95 % KI [329,0 - 767,0]), knapp 18 Monate.

Zum Abschluss der Behandlungsphase 1 haben 30 Prozent der Teilnehmenden Fragebögen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen **Lebensqualität** ausgefüllt. Der Gesamtscore verschlechterte sich um 8,7 Punkte (SD 18,10) bei einem mittleren Ausgangswert von 114,2 (SD 21,05). Der mittlere Ausgangswert der Subskala Neurotoxizität lag bei 33,5 (SD 8,06). Die Verminderung zum Ende der Behandlungsphase betrug 2,7 Punkte (SD 4,72).

Für 54 der 55 Teilnehmenden wurde mindestens einmal ein **unerwünschtes Ereignis** dokumentiert. Bei 89 Prozent lagen Schweregrade 3 oder 4 vor, für 71 Prozent waren es schwerwiegende UE. Bei zehn Personen (18 Prozent) wurde die Therapie aufgrund von UE abgebrochen, vier Menschen starben. Am häufigsten wurden Thrombozytopenie (65,5 Prozent), Neutropenie (18,2 Prozent), Diarrhö (70,9 Prozent), Übelkeit (60,0 Prozent), Erbrechen (29,1 Prozent), Fatigue (67,3 Prozent), Pneumonie (16,4 Prozent), Sepsis (9,1 Prozent) und Blutung (25,5 Prozent) beobachtet. Bei **unerwünschten Ereignissen Grad 3 und mehr, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Therapieabbruch wegen UE** sind die Ergebnisse mit PANORAMA-1 vergleichbar. Zusätzlich wurden häufig Oberbauchdistension und -schmerzen sowie Flatulenz mit Grad 3 oder 4 bewertet. Der Tod von drei der vier Verstorbenen ist durch Krankheitsprogress begründet. Eine Person starb an Multiorganversagen im Alter von 72 Jahren. Dehydratation wurde zusätzlich als SUE bewertet.

2.8 Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU

Der pU leitet aus den Daten der Studien PANORAMA-1 und PANORAMA-2 insgesamt einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Zielpopulation ab. Er begründet diese Einschätzung mit seinen vorgelegten Daten zum progressionsfreien Überleben, Gesamtüberleben, Therapieansprechen und zur behandlungsfreien Zeit ohne Erkrankungsprogression. Die Ergebnisse zu Sicherheitsendpunkten bewertet er als „nicht unerwartet“.

3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

In diesem Abschnitt werden die oben aufgezeigten Informationen diskutiert.

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Panobinostat

Panobinostat ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zugelassen für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben [21].

In der Studie PANORAMA-1 waren Patientinnen und Patienten, die auf die letzte Therapie mit Bortezomib refraktär waren ausgeschlossen (siehe Tabelle 1). Da dieses Ausschlusskriterium für die Phase II Studie PANORAMA-2 nicht bestanden hat, wurden die Ergebnisse dieser Studie von der EMA als supportiv in der Bewertung für die Zulassung (insbesondere der Antitumoraktivität) berücksichtigt [11]. Als Ergebnis der Bewertung im EPAR wurde diese spezielle Subgruppe nicht vom Anwendungsgebiet ausgeschlossen. Alle Teilnehmenden von PANORAMA-2 waren während ihrer letzten Bortezomibbehandlung innerhalb von 60 Tagen progredient (siehe Abschnitt 2.7). Die Ergebnisse der Stichprobe aus PANORAMA-2 sind für die Bewertung des Zusatznutzens daher nur eingeschränkt verwendbar.

Therapiebedürftigkeit besteht bei einer aktiven Erkrankung. Dabei sollte mindestens eines der so genannten CRAB-Kriterien erfüllt sein: C - erhöhtes Kalzium im Blut (hypercalcemia), R - Funktionsstörung der Niere (renal insufficiency), A - Blutarmut (anemia), B - Knochenbeteiligung (bone lesions). Anhand der dokumentierten Eigenschaften der Stichprobe (siehe Tabelle 3) ist eine eindeutige Bewertung dessen kaum möglich: Für knapp die Hälfte der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten aus PANORAMA-1 sind lytische Knochenläsionen beschrieben. Ausgeschlossen waren Menschen mit deutlich erhöhten Kalziumwerten sowie geringer Kreatininclearance (siehe Tabelle 1). Weiterhin ist die Therapieplanung für Menschen mit Multiplem Myelom, die vom Anwendungsgebiet umfasst sind, individuell abhängig von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens. Für die internationale und multizentrische Studie PANORAMA-1 ist es dennoch gelungen, eine ausreichend große Stichprobe für ein einheitliches Therapieschema zu rekrutieren. Insgesamt ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse aus PANORAMA-1 auf die Praxis in Frage zu stellen.

Für die Bewertung des Zusatznutzens liegen Teilergebnisse für die zulassungskonforme Subpopulation (mindestens zwei vorangegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz) aus PANORAMA-1 vor.

3.2 Design und Methodik der Studien PANORAMA-1

PANORAMA-1 ist eine multizentrische, multinationale, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit parallelen Gruppen und einem gruppensequenziellen Design.

Durch die adäquate Randomisierung waren die Teilnehmenden der Interventions- und Kontrollgruppe zu Beginn der Studie in der Gesamtstichprobe vergleichbar (siehe Tabelle 3). Für die zulassungskonforme Subpopulation liegen keine vollständigen Daten vor. Hier zeigen sich bei der Verteilung der Geschlechter, des EGOC-Status, der Zeit seit Diagnose, des ISS-Stadiums, der Stammzelltransplantationen, der Art der vorherigen/letzten Therapielinien sowie der Definition des Multiplen Myeloms Ungleichgewichte: Im Interventionsarm gibt es mehr Männer und mehr Menschen mit ECOG-Status 0 oder 1. Menschen des Interventionsarmes sind im Mittel länger am Multiplen Myelom erkrankt, sind häufiger in das ISS-Stadium I kategorisiert, hatten häufiger Stammzelltransplantationen in der Vergangenheit und sind häufiger als rezidiert und refraktär definiert. Die Anteile der Art der vorherigen/letzten Therapielinien unterscheiden sich im Vergleich von Gesamtstichprobe und zulassungskonformer Subpopulation als auch zwischen den beiden Behandlungsarmen der Subpopulation.

Durch die Verblindung von Patientinnen und Patienten sowie der Untersuchenden und der Bewertenden sollte das Risiko für systematische Verzerrung durch ungleiche Behandlungen sowie das Berichten und Erfassen von Symptomen gering sein. Den Beschreibungen im Studienbericht ist nicht eindeutig zu entnehmen, wie die verdeckte Zuteilung erfolgte und ob die Verblindung vollständig aufrecht erhalten blieb (siehe Tabelle 5).

Im Verlauf der Studie haben 54 Personen die Einwilligung zur Teilnahme zurückgezogen und 33 sind aus sonstigen Gründen ausgeschieden (siehe Abbildung 1). Auf Studienebene sind damit elf Prozent der Teilnehmenden für die Beobachtungen verloren gegangen. Die Anteile in den beiden Behandlungsgruppen waren vergleichbar. Das Risiko für eine systematische Verzerrung durch Gruppenunterschiede in der Anzahl und Begründung von Studienabbrüchen ist gering. Die Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen. Es liegen Ergebnisse aus ITT-Analysen vor.

Die Behandlungen in den beiden Gruppen entsprachen den Vorgaben in den Fachinformationen der einzelnen Therapiekomponenten (siehe Tabelle 2). Relative Intensität der Dosierungen sowie Komedikationen waren in beiden Gruppen ungleich verteilt (siehe Tabelle 12).

Fallzahlberechnungen und statistische Analysemethoden erscheinen adäquat ausgewählt. Die Laufzeit bis zum Datenschnitt von etwa 126 Wochen war zum Erreichen des Zieles am primären Endpunkt progressionsfreies Überleben ausreichend. Für die Untersuchung von Unterschieden an den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben und Lebensqualität sowie Sicherheit ist eine längere Laufzeit wünschenswert. Die Nachbeobachtungsphase zum Gesamtüberleben der Studie läuft derzeit noch. Schadensaspekte werden zusätzlich in der laufenden Phase IIIb Studie CLBH589D2001X erhoben.

Im Verlauf der Studie gab es einige Protokolländerungen. Ein Einfluss der 5. Änderung (siehe Abschnitt 2.4) auf die Ergebnisse beim primären Endpunkt progressionsfreies Überleben kann nicht ausgeschlossen werden. Demnach wurde bei einem Viertel der Stichprobe ein wesentlicher Laborparameter des PFS nicht protokollgemäß untersucht und bewertet. Nachträgliche Sensitivitätsanalysen und die Bewertung des PFS durch ein unabhängiges Komitee sollten die Ergebnisse der Primäranalyse stützen. Da die Ergebnisse zum PFS

nicht in die Bewertung des Zusatznutzens einfließen, fällt diese Änderung nicht ins Gewicht. Von den internationalen Zulassungsbehörden wurde das Risiko für eine Beeinflussung als wesentlich eingeschätzt [5] bzw. nicht kritisiert [11].

Lebensqualitätsdaten für die zulassungskonforme Subpopulation liegen nicht vor. Im Modul 4 des Herstellerdossiers wurden die Ergebnisse zur Lebensqualität zudem nicht vollständig präsentiert. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist nicht vollständig auszuschließen.

Insgesamt ist die Validität der Ergebnisse für die Gesamtstichprobe aus PANORAMA-1 nicht abschließend zu bewerten. Für die zulassungskonforme Subgruppe wird sie als gering eingeschätzt.

3.3 Wirksamkeit

In diesem Abschnitt werden die oben dargestellten Ergebnisse unter Berücksichtigung der oben formulierten Anmerkungen zu Design und Methodik der Studien bewertet.

Mortalität

Für den patientenrelevanten Endpunkt *Gesamt mortalität* liegen Ergebnisse einer Zwischenanalyse aus PANORAMA-1 vor. Numerisch ist derzeit kein nennenswerter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu beobachten. Die Ergebnisse aus PANORAMA-2 erlauben keine Bewertung des Zusatznutzens.

Primärer Endpunkt PANORAMA-1 – Progressionsfreies Überleben (PFS)

Die Patientenrelevanz des Endpunktes *Progressionsfreies Überleben* ist wegen der unzureichenden Belege über die Validität der Komponenten des Endpunktes PFS als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte unklar (siehe Abschnitt 2.5.3). Die Komponente Tod wurde in den Ergebnissen zum Gesamtüberleben abgebildet.

Primärer Endpunkt PANORAMA-2 – Gesamtansprechen (ORR)

Die Patientenrelevanz des Endpunktes *Gesamtansprechen* ist wegen der unzureichenden Belege über die Validität der Komponenten des Endpunktes ORR als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte unklar (siehe Abschnitt 2.5.3).

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Die vorliegenden Ergebnisse zur Wirksamkeit der zulassungskonformen Subgruppe von PANORAMA-1 sowie der Stichprobe aus PANORAMA-2 erlauben keine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Panobinostat.

3.4 Lebensqualität

EORTC-QLQ C30

Statistisch signifikante Gruppenunterschiede und auch relevante Veränderungen innerhalb der Gruppen konnten im Verlauf der Studie beobachtet werden. Sie gestalteten sich überwiegend zu früheren Studienzeitpunkten und zu Ungunsten von Panobinostat. Häufig veränderten sich die Werte im weiteren Verlauf der Studie wieder zum Ausgangswert. Die Rücklaufquote war vor allem zu späteren Studienzeitpunkten niedrig. Die Relevanz der beobachteten Gruppenunterschiede zwischen Panobinostat und Placebo ist nicht zu bewerten, da kein validierter Grenzwert zu Gruppenunterschieden (MID) für das Instrument vorliegt.

EORTC-QLQ MY20

Statistisch signifikante Gruppenunterschiede konnten im Verlauf der Studie beobachtet werden. Sie gestalteten sich überwiegend zu früheren Studienzeitpunkten und zu Ungunsten von Panobinostat. Häufig stiegen die Werte im weiteren Verlauf der Studie wieder an. Die Rücklaufquote war vor allem zu späteren Studienzeitpunkten niedrig. Die Relevanz der beobachteten Gruppenunterschiede zwischen Panobinostat und Placebo als auch der Veränderungen innerhalb der Behandlungsgruppen ist nicht zu bewerten, da validierte Grenzwerte weder zu Gruppenunterschieden (MID) noch zu Veränderungen innerhalb der Behandlungsgruppen (MIC) für das Instrument vorliegen.

FACT/GOG-NTX

Statistisch signifikante Gruppenunterschiede konnten im Verlauf der Studie beobachtet werden. Sie gestalteten sich überwiegend zu früheren Studienzeitpunkten und zu Ungunsten von Panobinostat. Häufig stiegen die Werte im weiteren Verlauf der Studie wieder an. Die Rücklaufquote war vor allem zu späteren Studienzeitpunkten niedrig. Die beobachteten Gruppenunterschiede zwischen Panobinostat und Placebo für den Gesamtscore des FACT-G (als Subskala des FACT/GOG-NTX) sind als nicht relevant zu bewerten. Zu relevanten Veränderungen innerhalb der Behandlungsgruppen liegt kein validierter Grenzwert vor.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Bei den beobachteten Veränderungen sind die Patientinnen und Patienten im Panobinostatarm häufiger von Verschlechterungen der Lebensqualität betroffen. Im Verlauf der Studie verändern sie sich häufig wieder zurück zum Ausgangsniveau. Selten werden Relevanzschwellen erreicht.

Bei ähnlicher Ausgangslage ist eine valide Interpretation der Ergebnisse wegen des hohen Verzerrungspotenzials durch den geringen Rücklauf der Fragebögen nur eingeschränkt möglich. Ergebnisse für die zulassungskonforme Subgruppe liegen nicht vor.

3.5 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt traten mindestens einmal unerwünschte Ereignisse bei fast allen Teilnehmenden beider Studien auf. Von den unmittelbar patientenrelevanten unerwünschten Ereignissen, die insgesamt am häufigsten auftraten, wurden die gastrointestinalen (wie Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen) signifikant häufiger im Panobinostatarm beobachtet.

Unerwünschte Ereignisse des NCI-CTCAE Grades 3 und mehr

Von unerwünschten Ereignissen Grad 3 und mehr sind die Menschen im Panobinostatarm statistisch signifikant häufiger betroffen. Von den unmittelbar patientenrelevanten unerwünschten Ereignissen, die insgesamt am häufigsten auftraten, wurden die gastrointestinalen (wie Diarrhö, Übelkeit) signifikant häufiger im Panobinostatarm beobachtet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden numerisch häufiger im Panobinostatarm dokumentiert. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Abbruch der Studienmedikation wegen unerwünschter Ereignisse

Abbrüche der Studienmedikation wegen unerwünschter Ereignisse wurden numerisch häufiger im Panobinostatarm dokumentiert. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Klinisch bemerkenswerte unerwünschte Ereignisse

Vom pU wurden verschiedene UE mit besonderem Interesse beobachtet (siehe Abschnitt 2.6). Von diesen sind die unmittelbar patientenrelevanten bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens primär zu berücksichtigen: Schwäche/Fatigue, Diarrhö, Blutung, Infektion (wie Pneumonie, Sepsis, akute Pankreatitis), koronare Herzerkrankung sowie periphere Neuropathie. Statistisch signifikante Unterschiede sind bei diesen für Diarrhoe (siehe oben) berichtet. Daten liegen für die zulassungskonforme Subgruppe nicht vor.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Die numerisch größeren Anteile von Menschen mit unerwünschten Ereignissen verschiedenster Schweregrade im Panobinostatarm führen bei den schwerwiegenden UE zu einem statistisch signifikanten Nachteil für Panobinostat. Von besonderem Interesse sind die gastrointestinalen Nebenwirkungen.

4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Patientinnen und Patienten sind über die bekannten Risiken und Nebenwirkungen zu informieren und sorgfältig auf entsprechende Anzeichen hin zu beobachten, um diese unerwünschten Ereignisse zu vermeiden, frühzeitig zu erkennen und/oder einen schwerwiegenden Verlauf zu verhindern.

Wenn es bei Auftreten von Neutropenien oder Thrombozytopenien trotz einer Dosisanpassung zu keiner Besserung kommt, sollte ein Abbruch der Behandlung mit Panobinostat erwogen werden.

Die Behandlung muss durch Ärztinnen und Ärzte eingeleitet werden, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben.

5. Zusammenfassung der Bewertung

Panobinostat ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zugelassen für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben [21]. Die Nutzenbewertung von Panobinostat basiert primär auf der zulassungsbegründenden Studie PANORAMA-1.

Es handelt sich dabei um eine multizentrische, multinationale, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit parallelen Gruppen und einem gruppensequenziellen Design. Für die Nutzenbewertung berücksichtigt ist die zulassungskonforme Subgruppe der Studie mit Patientinnen und Patienten, die mindestens zwei vorangegangenen Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben (n = 147).

Die Ergebnisse der Studie PANORAMA-1 werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Panobinostat ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte. Ergebnisse zum Ansprechen (PFS und ORR) werden wegen unklarer Patientenrelevanz nicht dargestellt. Ergebnisse zur Lebensqualität werden wegen fehlender Daten zur zulassungskonformen Subgruppe nicht dargestellt.

Tabelle 18: Zusammenfassende Darstellung der relevanten und verfügbaren Studienergebnisse aus PANORAMA-1

Endpunkt		Effekt
Mortalität		
Gesamtüberleben ¹⁾	Ereignisse Panobinostat: 43 (58,9 %) Ereignisse Placebo: 49 (66,2 %) HR: 0,84 95 % KI: 0,55 – 1,28	↔
Sicherheit	jeweils: Häufigkeit Panobinostat Häufigkeit Placebo RR 95 % KI	
Unerwünschte Ereignisse des NCI-CTCAE Grades ≥3	n = 71 (98,6 %) n = 62 (84,9 %) RR: 1,16 95 % KI: 1,05 - 1,28	↓
Diarrhö ⁵⁾	n = 24 (33,3 %) n = 11 (15,1 %) RR: 2,21 95 % KI: 1,17 - 4,17	↓

Endpunkt		Effekt
Übelkeit ⁵⁾	n = 8 (11,1 %) n = 1 (1,4 %) RR: 8,11 95 % KI: 1,04 – 63,22	↓
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Häufigkeit Panobinostat: n = 43 (59,7 %) Häufigkeit Placebo: n = 38 (52,1 %) RR: 1,15 95 % KI: 0,86 - 1,53	↔
Abbruch der Studienmedikation wegen UE	Häufigkeit Panobinostat: n = 23 (31,9 %) Häufigkeit Placebo: n = 13 (17,8 %) RR: 1,79 95 % KI: 0,99 – 3,26	↔

¹⁾ hier Daten aus zweiter, geplanter Zwischenanalyse; Studie läuft weiter bis 415 Ereignisse in der Gesamtstichprobe von PANORAMA-1 eingetreten sind, dann finale Ananalyse.

³⁾ höhere Werte bedeuten Verbesserung

⁴⁾ höhere Werte bedeuten Verschlechterung

⁵⁾ Auswahl beschränkt auf unmittelbar patientenrelevante und häufigste UE mit statistisch signifikantem Unterschied

Abkürzungen: UE unerwünschtes Ereignis; RR relatives Risiko; KI Konfidenzintervall; NCI-CTCAE National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR Hazard Ratio

Referenzen

1. **Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC.** The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85 (5): 365-76.
2. **Acaster S, Gaugris S, Velikova G, Yong K, Lloyd AJ.** Impact of the treatment-free interval on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: a UK cross-sectional survey. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 2013; 21 (2): 599-607.
3. **Calhoun EA, Welshman EE, Chang CH, Lurain JR, Fishman DA, Hunt TL, Cella D.** Psychometric evaluation of the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (Fact/GOG-Ntx) questionnaire for patients receiving systemic chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13 (6): 741-8.
4. **Cella D, Eton DT, Lai JS, Peterman AH, Merkel DE.** Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24 (6): 547-61.
5. **Center for Drug Evaluation and Research.** Statistical Review(s): 205353Orig1s000. Panobinostat (LBH589, Farydak). Silver Spring (USA): Food and Drug Administration (FDA) 2014;
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/205353Orig1s000StatR.pdf,
Zugriff am 04.12.2015.
6. **Cocks K, Cohen D, Wisloff F, Sezer O, Lee S, Hippe E, Gimsing P, Turesson I, Hajek R, Smith A, Graham L, Phillips A, Stead M, Velikova G, Brown J, Group EQoL.** 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): 1670-8.
7. **Dimopoulos M, Kyle R, Femand JP, Rajkumar SV, San Miguel J, Chanan-Khan A, Ludwig H, Joshua D, Mehta J, Gertz M, Avet-Loiseau H, Beksac M, Anderson KC, Moreau P, Singhal S, Goldschmidt H, Boccadoro M, Kumar S, Giral S, Munshi NC, Jagannath S, International Myeloma Workshop Consensus P.** Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood* 2011; 117 (18): 4701-5.
8. **Dimopoulos M, Siegel DS, Lonial S, Qi J, Hajek R, Facon T, Rosinol L, Williams C, Blacklock H, Goldschmidt H, Hungria V, Spencer A, Palumbo A, Graef T, Eid JE, Houp J, Sun L, Vuocolo S, Anderson KC.** Vorinostat or placebo in combination with bortezomib in patients with multiple myeloma (VANTAGE 088): a multicentre, randomised, double-blind study. *The Lancet Oncology* 2013; 14 (11): 1129-40.
9. **Dubois D, Dhawan R, van de Velde H, Esseltine D, Gupta S, Viala M, de la Loge C.** Descriptive and prognostic value of patient-reported outcomes: the bortezomib experience in relapsed and refractory multiple myeloma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006; 24 (6): 976-82.

10. **European Medicines Agency.** Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. London (GBR): EMA 2013; (EMA/CHMP/205-95/Rev.4). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf, Zugriff am 04.12.2015.
11. **European Medicines Agency.** Assessment report Farydak. London (GBR): EMA 2015; (Procedure No.: EMEA/H/C/003725-0000). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003725/WC500193300.pdf, Zugriff am 04.12.2015.
12. **European Medicines Agency (EMA).** Farydak. Panobinostat. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. London (GBR): EMA 2015; (EMA/435928-2015, EMEA/H/C/003725). http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003725/WC500193301.pdf, Zugriff am 04.12.2015.
13. **Felix J, Aragao F, Almeida JM, Calado FJ, Ferreira D, Parreira AB, Rodrigues R, Rijo JF.** Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. BMC cancer 2013; 13: 122.
14. **Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J.** International staging system for multiple myeloma. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2005; 23 (15): 3412-20.
15. **Harvey RD.** Incidence and management of adverse events in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma receiving single-agent carfilzomib. Clinical pharmacology : advances and applications 2014; 6: 87-96.
16. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Rapid Report: Aussagekräftigkeit von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Köln (GER): IQWiG 2011; (IQWiG-Berichte: 2011 Nr. 80): https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf, Zugriff am 04.12.2015.
17. **Kvam AK, Fayers PM, Wisloff F.** Responsiveness and minimal important score differences in quality-of-life questionnaires: a comparison of the EORTC QLQ-C30 cancer-specific questionnaire to the generic utility questionnaires EQ-5D and 15D in patients with multiple myeloma. Eur J Haematol 2011; 87 (4): 330-7.
18. **Martinez-Lopez J, Blade J, Mateos MV, Grande C, Alegre A, Garcia-Larana J, Sureda A, de la Rubia J, Conde E, Martinez R, de Arriba F, Viguria MC, Besalduch J, Cabrera R, Gonzalez-San Miguel JD, Guzman-Zamudio JL, Gomez del Castillo MC, Moraleda JM, Garcia-Ruiz JC, San Miguel J, Lahuerta JJ, Grupo Espanol de MM, Programa para el Estudio de la Terapeutica en Hemopatia M.** Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. Blood 2011; 118 (3): 529-34.

19. **Melton LJ3, Kyle RA, Achenbach SJ, Oberg AL, Rajkumar SV.** Fracture risk with multiple myeloma: a population-based study. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2005; 20 (3): 487-93.
20. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Multiple Myeloma (Version 2.2016). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Toronto (CAN): NCCN 2016; http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf, Zugriff am 17.11.2015.
21. **Novartis.** Fachinformation Farydak. Camberley (GBR): Novartis Europharm Limited 2015;
22. **Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J.** Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1998; 16 (1): 139-44.
23. **Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC.** Multiple myeloma. *Lancet* 2009; 374 (9686): 324-39.
24. **Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, Rajkumar SV, Srkalovic G, Alsina M, Alexanian R, Siegel D, Orłowski RZ, Kuter D, Limentani SA, Lee S, Hideshima T, Esseltine DL, Kauffman M, Adams J, Schenkein DP, Anderson KC.** A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *The New England journal of medicine* 2003; 348 (26): 2609-17.
25. **Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, Ben-Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, San-Miguel JF, Blade J, Boccadoro M, Cavenagh J, Dalton WS, Boral AL, Esseltine DL, Porter JB, Schenkein D, Anderson KC.** Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352 (24): 2487-98.
26. **Robert Koch-Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Eds).** Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Berlin (GBR): RKI 2013; (Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes): <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-364/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>, Zugriff am 17.11.2015.
27. **San Miguel J, Blade J, Boccadoro M, Cavenagh J, Glasmacher A, Jagannath S, Lonial S, Orłowski RZ, Sonneveld P, Ludwig H.** A practical update on the use of bortezomib in the management of multiple myeloma. *Oncologist* 2006; 11 (1): 51-61.
28. **Sonneveld P, Verelst SG, Lewis P, Gray-Schopfer V, Hutchings A, Nixon A, Petrucci MT.** Review of health-related quality of life data in multiple myeloma patients treated with novel agents. *Leukemia* 2013; 27 (10): 1959-69.
29. **Talamo G, Farooq U, Zangari M, Liao J, Dolloff NG, Loughran TP, Jr., Epner E.** Beyond the CRAB symptoms: a study of presenting clinical manifestations of multiple myeloma. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 2010; 10 (6): 464-8.