



IQWiG-Berichte – Nr. 836

**Pomalidomid
(multiples Myelom) –**

Addendum zum Auftrag A19-50

Addendum

Auftrag: A19-91
Version: 1.0
Stand: 14.11.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Pomalidomid (multiples Myelom) – Addendum zum Auftrag A19-50

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

29.10.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-91

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Helmut Hörn
- Ulrich Grouven
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Pomalidomid, Multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT01734928

Keywords: Pomalidomide, Multiple Myeloma, Benefit Assessment, NCT01734928

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Nachgereichte Auswertungen	2
2.2 Ergebnisse	2
2.3 Subgruppenanalysen.....	4
2.4 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	6
2.5 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	12
2.6 Zusammenfassung.....	14
3 Literatur	15
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven.....	16
Anhang B – Subgruppenanalysen.....	27
B.1 – Kaplan-Meier-Kurven.....	27
B.2 – Forest Plot	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	3
Tabelle 2: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	5
Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.....	7
Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason	13
Tabelle 5: Pomalidomid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zu Katarakt (PT, UE) (Studie MM-007, Datenschnitt 2: 15.09.2018)	16
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zu Obstipation (PT, UE) (Studie MM-007, Datenschnitt 2: 15.09.2018)	17
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zu Stomatitis (PT, UE) (Studie MM-007, Datenschnitt 2: 15.09.2018)	18
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zu Ödem peripher (PT, UE) (Studie MM-007, Datenschnitt 2: 15.09.2018)	19
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zu Fieber (PT, UE) (Studie MM-007, Datenschnitt 2: 15.09.2018)	20
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zu Muskelschwäche (PT, UE) (Studie MM-007, Datenschnitt 2: 15.09.2018)	21
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zu Tremor (PT, UE) (Studie MM-007, Datenschnitt 2: 15.09.2018)	22
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zu Lungenembolie (PT, UE) (Studie MM-007, Datenschnitt 2: 15.09.2018)	23
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zu Ausschlag (PT, UE) (Studie MM-007, Datenschnitt 2: 15.09.2018)	24
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zu Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) (Studie MM-007, Datenschnitt 2: 15.09.2018).....	25
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zu Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs) (Studie MM-007, Datenschnitt 2: 15.09.2018).....	26
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe ISS-Stadium = I (Studie MM-007, Datenschnitt 2: 15.09.2018)	27
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe ISS-Stadium = II (Studie MM-007, Datenschnitt 2: 15.09.2018).....	28
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe ISS-Stadium = III (Studie MM-007, Datenschnitt 2: 15.09.2018).....	29
Abbildung 15: Forest Plot für aggregierte Subgruppen mit homogenen Effekten (ISS-Stadium I vs. ISS-Stadien II und III) Studie MM-007 (Datenschnitt 2: 15.09.2018)	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	internationales Staging-System
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 29.10.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A19-50 (Pomalidomid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Pomalidomid beim multiplen Myelom hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) mit seinem Dossier [2] die Studie MM-007 vorgelegt. Diese Studie ist im vorliegenden Anwendungsgebiet relevant und wurde in die Nutzenbewertung von Pomalidomid eingeschlossen. Allerdings waren die Auswertungen zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen nicht vollständig.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme zur Dossierbewertung hat der pU weitere Auswertungen der Studie MM-007 vorgelegt [3,4]. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der folgenden Auswertungen beauftragt:

- Ereigniszeitanalysen zu unerwünschten Ereignissen (UEs) auf der Ebene von Systemorganklasse (SOC) und / oder bevorzugtem Begriff (PT)
- Ereigniszeitanalysen zu UEs für Subgruppen

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Nachgereichte Auswertungen

Die schriftliche Stellungnahme des pU [3] enthält folgende bewertungsrelevante Auswertungen:

- Ereigniszeitanalysen der SOCs und PTs aller UEs (unabhängig vom Schweregrad)
- Ereigniszeitanalysen der SOCs der schweren UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm auftraten
- Ereigniszeitanalysen der SOCs der SUEs, die bei ≥ 2 % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm auftraten
- Subgruppenanalysen der Gesamtraten der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und der SUEs für die in der Dossierbewertung [1] eingeschlossenen potenziellen Effektmodifikatoren

Diese Ergebnisse werden für die Auswahl weiterer spezifischer UEs (siehe Abschnitt 2.2) und die Untersuchung weiterer potenzieller Effektmodifikationen (siehe Abschnitt 2.3) herangezogen. Danach wird der Zusatznutzen in der Gesamtschau der Ergebnisse aus dem Dossier und den nachgereichten Ergebnissen auf Endpunktebene abgeleitet (siehe Abschnitt 2.4) und endpunktübergreifend dargestellt (siehe Abschnitt 2.5).

Eine Darstellung der häufigen UEs, SUEs und schweren UEs (CTCAE]-Grad ≥ 3) nach SOC und PT findet sich in Anhang C der Dossierbewertung zu Pomalidomid [1].

2.2 Ergebnisse

Die vom pU in der Stellungnahme nachgereichten Ergebnisse ermöglichen die Identifikation weiterer spezifischer UEs (zum Vorgehen bei der Auswahl spezifischer UEs siehe die Dossierbewertung zu Pomalidomid) [1].

Tabelle 1 zeigt die spezifischen UEs, die auf Basis der vom pU nachgereichten Auswertungen identifiziert wurden. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den nachträglich identifizierten spezifischen UEs sind in Anhang A dargestellt. Die Abbildungen zu den Subgruppenanalysen finden sich in Anhang B.

Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
MM-007					
Nebenwirkungen (2. Datenschnitt: 15.09.2018)					
Katarakt (PT, UE)	278	48,6 [n. b.; n. b.] 18 (6,5)	270	n. e. 2 (0,7)	5,61 [1,28; 24,63] 0,022
Obstipation (PT, UE)	278	36,8 [36,8; 53,2] 105 (37,8)	270	n. e. 66 (24,4)	1,53 [1,12; 2,08] 0,007
Stomatitis (PT, UE)	278	n. e. 17 (6,1)	270	n. e. 1 (0,4)	15,70 [2,09; 117,9] 0,007
Ödem peripher (PT, UE)	278	38,8 [24,1; n. b.] 99 (35,6)	270	n. e. 54 (20,0)	1,63 [1,17; 2,27] 0,004
Fieber (PT, UE)	278	45,4 [n. b.; n. b.] 72 (25,9)	270	n. e. 33 (12,2)	1,73 [1,14; 2,62] 0,010
Muskelschwäche (PT, UE)	278	n. e. 39 (14,0)	270	n. e. 13 (4,8)	2,58 [1,37; 4,84] 0,003
Tremor (PT, UE)	278	n. e. 31 (11,2)	270	n. e. 8 (3,0)	3,56 [1,64; 7,75] 0,001
Lungenembolie (PT, UE)	278	n. e. 11 (4,0)	270	n. e. 1 (0,4)	8,22 [1,05; 64,04] 0,044
Ausschlag (PT, UE)	278	n. e. 29 (10,4)	270	n. e. 9 (3,3)	2,55 [1,20; 5,42] 0,015
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3])	278	4,2 [1,8; 12,9] 163 (58,6)	270	n. e. [14,8; n. b.] 112 (41,5)	1,48 [1,16; 1,88] 0,002
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)	278	n. e. [18,3; n. b.] 98 (35,3)	270	n. e. [31,3; n. b.] 50 (18,5)	1,61 [1,14; 2,26] 0,007
a: Safety-Population					
b: eigene Berechnung (Umrechnung von Wochen in Monate)					
c: Cox-Proportional-Hazards-Modell					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten (ITT-Population); n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Das Verzerrungspotenzial der nachgereichten Ergebnisse zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird wie in der Dossierbewertung [1] als hoch eingestuft. Deshalb lassen sich aus den nachgereichten Ergebnissen der Studie MM-007 maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ableiten.

Nebenwirkungen

Spezifische UEs

UEs

Auf Basis aller UEs unabhängig vom Schweregrad zeigt sich für die Endpunkte Katarakt (PT, UE), Obstipation (PT, UE), Stomatitis (PT, UE), Ödem peripher (PT, UE), Fieber (PT, UE), Muskelschwäche (PT, UE), Tremor (PT, UE), Lungenembolie (PT, UE) und Ausschlag (PT, UE) ein statistisch signifikanter Nachteil von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason.

SUEs

Auf Basis der SUEs zeigt sich für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE) ein statistisch signifikanter Nachteil von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason.

Der Nachteil bei der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen liegt auch für die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) vor.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Auf Basis der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) ein statistisch signifikanter Nachteil von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason.

2.3 Subgruppenanalysen

Die Prüfung auf weitere Effektmodifikationen erfolgt auf Basis der gleichen Subgruppenmerkmale und der gleichen Methodik wie in der Dossierbewertung A19-50 [1].

Die vom pU nachgereichten Ergebnisse ermöglichen keine vollständige Identifikation der Effektmodifikationen für die relevanten Endpunkte, da die Subgruppenanalysen für die spezifischen UEs, SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) fehlen.

Tabelle 2 fasst die nachgereichten Subgruppenergebnisse von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason zusammen. Die Abbildungen zu den Subgruppenanalysen finden sich in Anhang B.

Tabelle 2: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert ^a
MM-007						
Nebenwirkungen (2. Datenschnitt 15.09.2018)						
<i>schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>						
<i>ISS-Stadium</i>						
<i>I</i>	147	1,61 [0,82; 2,04] 137 (93,2)	136	3,22 [2,10; 5,16] 82 (60,3)	1,98 [1,51; 2,61]	< 0,001
<i>II</i>	85	0,72 [0,53; 1,18] 77 (90,6)	86	1,08 [0,85; 1,74] 68 (79,1)	1,33 [0,96; 1,85]	0,085
<i>III</i>	46	0,71 [0,36; 0,85] 44 (95,7)	48	0,72 [0,36; 1,05] 43 (89,6)	1,12 [0,74; 1,71]	0,591
					<i>Interaktion:</i>	0,045 ^b
<i>schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>						
<i>ISS-Stadium</i>						
<i>I</i>	147	1,61 [0,82; 2,04] 137 (93,2)	136	3,22 [2,10; 5,16] 82 (60,3)	1,98 [1,51; 2,61]	< 0,001
<i>II oder III</i>	131	k. A. 121 (92,4)	134	k. A. 111 (82,8)	1,25 [0,96; 1,61]	0,095
					<i>Interaktion:</i>	0,016 ^c
a: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlungsarm und Score zur Baseline als Kovariaten, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren Alter, Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime und β 2-Mikroglobulinspiegel bei Screening.						
b: Cox-Modell mit Termen für die Subgruppe, die Behandlungsgruppe und die Subgruppen-Behandlungs-Interaktion						
c: eigene Berechnung: metaanalytische Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse für ISS-Stadien II und III (Modell mit festem Effekt)						
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ISS: Internationales Staging System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Für die Gesamtrate schwerer UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ergibt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal ISS-Stadium mit den Subgruppen I, II und III. In der vorliegenden Datensituation wurden die Subgruppen mit homogenen Effekten (ISS-Stadien II und III) zusammengefasst (siehe Abbildung 15 in Anhang B).

Für die aggregierte Subgruppe aus den ISS-Stadien II und III zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium I zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium I ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden. Für Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium II oder III zeigt sich auf der Ebene der Gesamtrate der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) kein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason.

Da – wie oben erwähnt – die Subgruppenanalysen für die spezifischen UEs fehlen, kann die Bedeutung der vorliegenden Effektmodifikation nur eingeschränkt beurteilt werden.

2.4 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.2 und Abschnitt 2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 3). Die durch die Stellungnahme des pU neu hinzugekommenen Ergebnisse sind in Tabelle 3 **fett** dargestellt.

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu Nebenwirkungen

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

Das spezifische UE Lungenembolie (PT, UE) wird der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da alle betroffenen Patientinnen und Patienten ≥ 1 schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Lungenembolie hatten.

Die spezifischen UEs Katarakt (PT, UE), Obstipation (PT, UE), Stomatitis (PT, UE), Ödem peripher (PT, UE), Fieber (PT, UE), Muskelschwäche (PT, UE), Tremor (PT, UE) und Ausschlag (PT, UE) werden der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da jeweils weniger als 50 % der Ereignisse SUEs oder schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) waren.

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason

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

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
soziale Funktion Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime 1	2,8 vs. 5,5 HR: 1,63 [1,09; 2,43] HR: 0,61 [0,41; 0,92] ^c p = 0,016 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_0 < 1,00$ geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
> 1	2,8 vs. 2,2 HR: 0,88 [0,66; 1,16] p = 0,351	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen, Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte		
Zukunftsperspektiven	4,9 vs. 4,4 HR: 0,98 [0,76; 1,26] p = 0,861	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild	5,0 vs. 6,9 HR: 0,98 [0,75; 1,27] p = 0,854	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen, Zeit bis zum 1. Ereignis		
SUEs	6,3 vs. 19,1 HR: 1,28 [1,01; 1,63] HR: 0,78 [0,61; 0,99] ^c p = 0,039 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_0 < 1,00$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
schwere UEs (CTCAE- Grad ≥ 3)		
ISS-Stadium I	1,6 vs. 3,2 HR: 1,98 [1,51; 2,61] HR: 0,51 [0,38; 0,66] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_0 < 0,75$, Risiko $\geq 5\%$ höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
II oder III	k. A. HR: 1,25 [0,96; 1,61] p = 0,095	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente)	37,3 vs. n. e. HR: 1,27 [0,90; 1,80] p = 0,173	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
spezifische UEs		
periphere Neuropathie (SMQ, UE)	4,4 vs. 5,8 HR: 1,21 [0,95; 1,54] p = 0,115	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
venöses thromboembolisches Ereignis (SMQ, UE)	n. e. vs. n. e. HR: 3,27 [1,44; 7,44] HR: 0,31 [0,13; 0,69] ^c p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Neutropenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	18,0 vs. n. e. HR: 5,27 [3,40; 8,17] HR: 0,19 [0,12; 0,29] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Katarakt (PT, UE)	48,6 vs. n. e. HR: 5,61 [1,28; 24,63] HR: 0,18 [0,04; 0,78]^c p = 0,022 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Obstipation (PT, UE)	36,8 vs. n. e. HR: 1,53 [1,12; 2,08] HR: 0,65 [0,48; 0,89]^c p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Stomatitis (PT, UE)	n. e. vs. n. e. HR: 15,70 [2,09; 117,9] HR: 0,06 [0,01; 0,48]^c p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Ödem peripher (PT, UE)	38,8 vs. n. e. HR: 1,63 [1,17; 2,27] HR: 0,61 [0,44; 0,85]^c p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Fieber (PT, UE)	45,4 vs. n. e. HR: 1,73 [1,14; 2,62] HR: 0,58 [0,38; 0,88]^c p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Muskelschwäche (PT, UE)	n. e. vs. n. e. HR: 2,58 [1,37; 4,84] HR: 0,39 [0,21; 0,73]^c p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Tremor (PT, UE)	n. e. vs. n. e. HR: 3,56 [1,64; 7,75] HR: 0,28 [0,13; 0,61]^c p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Lungenembolie (PT, UE)	n. e. vs. n. e. HR: 8,22 [1,05; 64,04] HR: 0,12 [0,02; 0,95]^c p = 0,044 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI₀ < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Ausschlag (PT, UE)	n. e. vs. n. e. HR: 2,55 [1,20; 5,42] HR: 0,39 [0,18; 0,83]^c p = 0,015 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	4,2 vs. n. e. HR: 1,48 [1,16; 1,88] HR: 0,68 [0,53; 0,86] ^c p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 \leq KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: 1,61 [1,14; 2,26] HR: 0,62 [0,44; 0,88] ^c p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 \leq KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt
b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀).
c: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
d: Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.

Fett dargestellte Ergebnisse ergeben sich neu aus der schriftlichen Stellungnahme des pU. Alle anderen Ergebnisse sind bereits in der Dossierbewertung zu Pomalidomid enthalten.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ISS: internationales Staging-System; KI: Konfidenzintervall; KI₀: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma 20; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2.5 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 4 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen. Die durch die Stellungnahme des pU neu hinzugekommenen Resultate sind in Tabelle 4 **fett** dargestellt.

Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason

Positive Effekte	Negative Effekte
gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen, globaler Gesundheitsstatus <ul style="list-style-type: none"> ▫ ISS-Stadium = III Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen, soziale Funktion <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime = 1 Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtrate SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ spezifische SUEs: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE), Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): <ul style="list-style-type: none"> ▫ ISS-Stadium = I ▪ spezifische schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC), Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich, darin enthalten: <ul style="list-style-type: none"> - Neutropenie (PT): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ spezifische UEs <ul style="list-style-type: none"> ▫ venöses thromboembolisches Ereignis (SMQ): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Lungenembolie (PT): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ spezifische UEs <ul style="list-style-type: none"> ▫ Katarakt (PT), Stomatitis (PT), Muskelschwäche (PT), Tremor (PT), jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Obstipation (PT), Ödem peripher (PT), Fieber (PT), Ausschlag (PT), jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
<p>Fett dargestellte Ergebnisse ergeben sich aus den vom pU mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ISS: internationales Staging-System; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; SMQ: Standardised MedDRA Query; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>	

Durch die mit der Stellungnahme nachgereichten Auswertungen zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind weitere negative Effekte von Pomalidomid + Bortezomib +

Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason hinzugekommen. Zudem zeigt sich eine Effektmodifikation durch das ISS-Stadium bei den schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), deren Bedeutung aber vor dem Hintergrund, dass keine Subgruppenanalysen zu spezifischen UEs vorliegen unklar ist. Insgesamt überwiegen nach wie vor für alle Patientinnen und Patienten die negativen Effekte von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason. Auf der vorliegenden Datenbasis ergibt sich daher keine Änderung der Aussage zum Zusatznutzen aus der Dossierbewertung A19-50.

2.6 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Pomalidomid aus der Dossierbewertung A19-50 nicht.

Tabelle 5 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Pomalidomid unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A19-50 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 5: Pomalidomid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pomalidomid (multiples Myelom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-50 [online]. 12.09.2019 [Zugriff: 16.09.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 814). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-50_Pomalidomid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Celgene. Pomalidomid (IMNOVID): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 06.06.2019 [Zugriff: 07.11.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/467/#dossier>.
3. Celgene. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 814: Pomalidomid (multiples Myelom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag 19-50. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/467/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Celgene. Pomalidomid (Imnovid): zusätzliche Analysen im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme zu der Studie MM-007 [unveröffentlicht]. 2019.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven

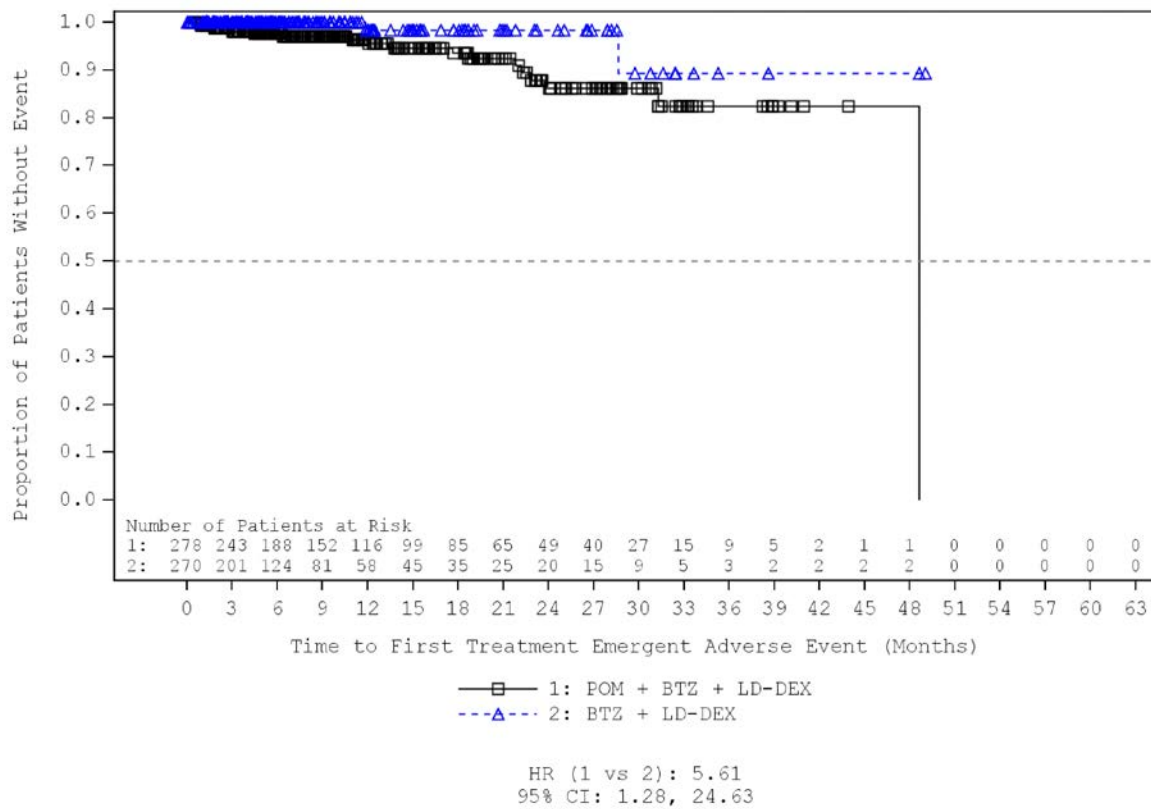


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zu Katarakt (PT, UE) (Studie MM-007, Datenschnitt 2: 15.09.2018)

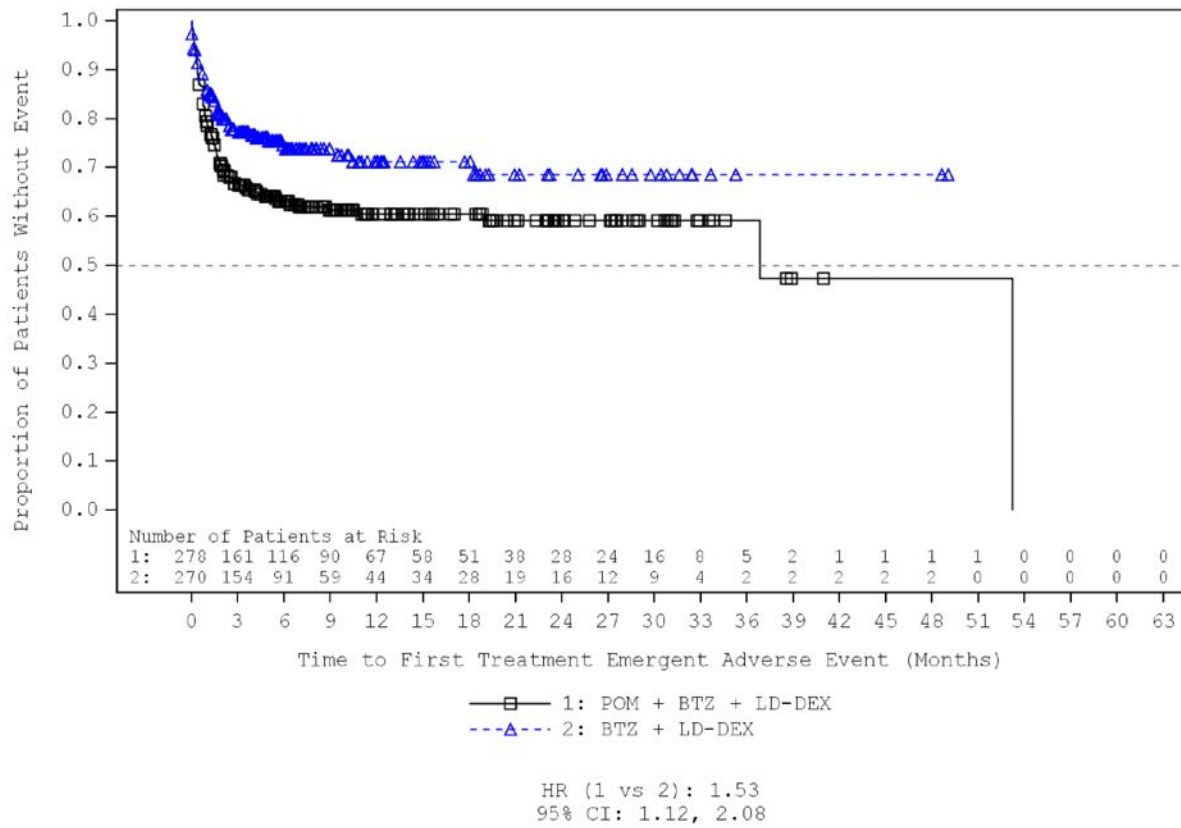


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zu Obstipation (PT, UE) (Studie MM-007, Datenschnitt 2: 15.09.2018)

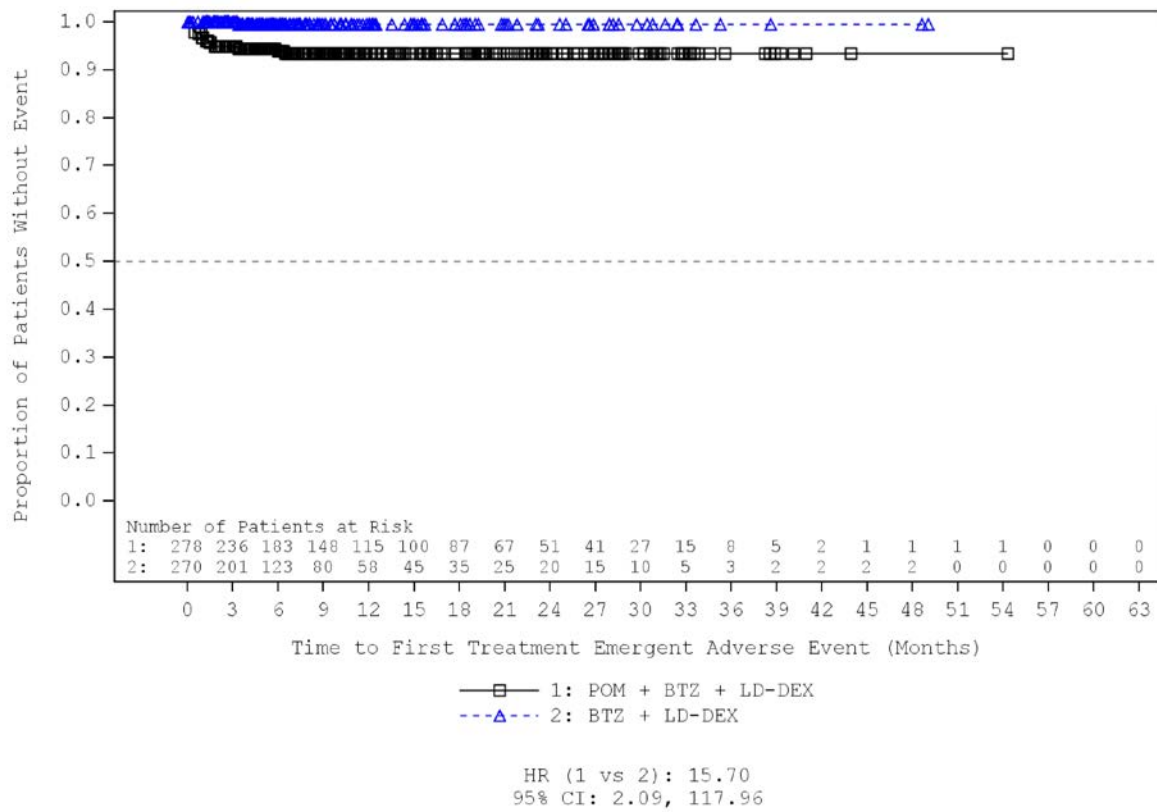


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zu Stomatitis (PT, UE) (Studie MM-007, Datenschnitt 2: 15.09.2018)

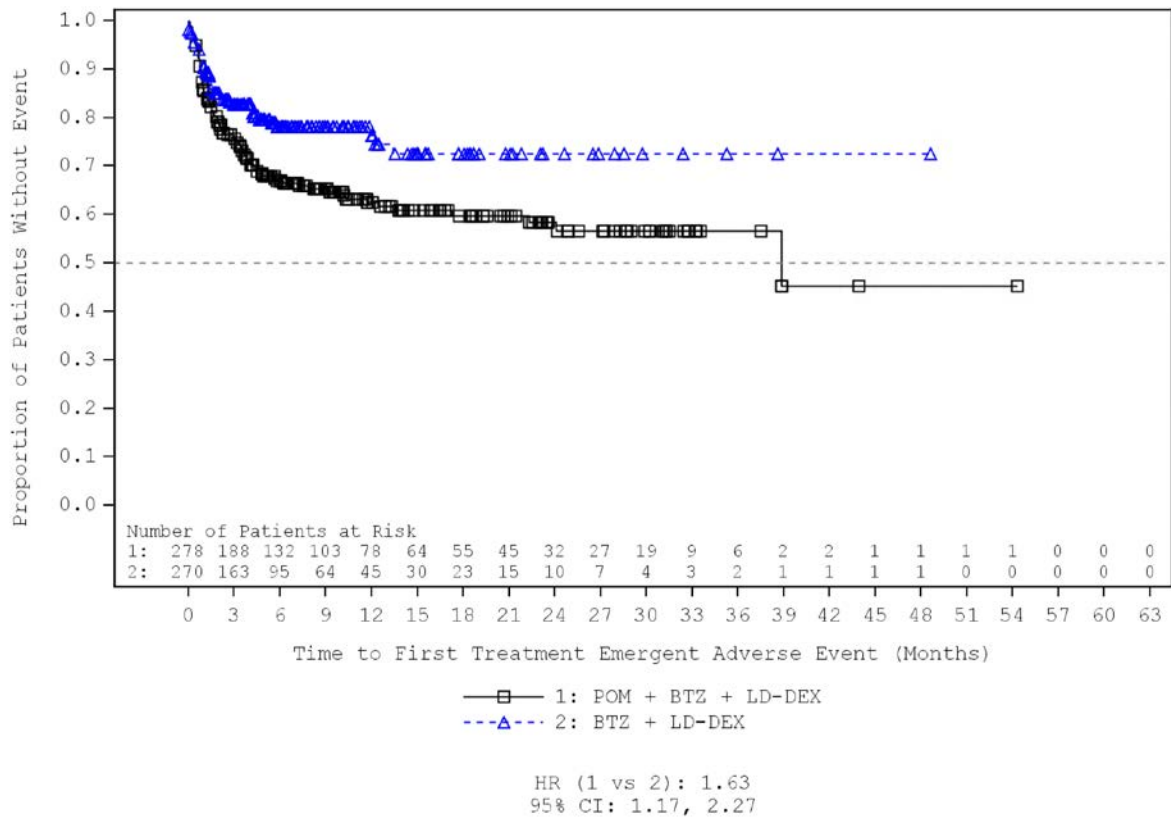


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zu Ödem peripher (PT, UE) (Studie MM-007, Datenschnitt 2: 15.09.2018)

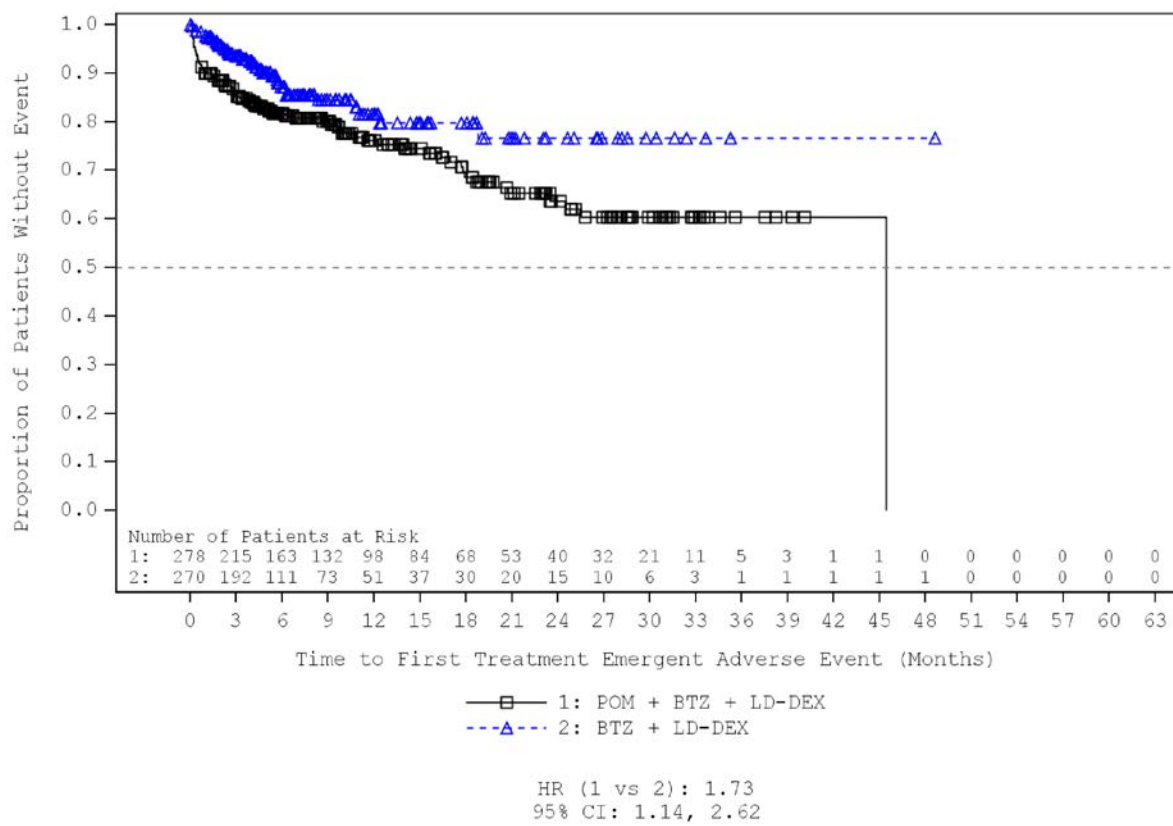


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zu Fieber (PT, UE) (Studie MM-007, Datenschnitt 2: 15.09.2018)

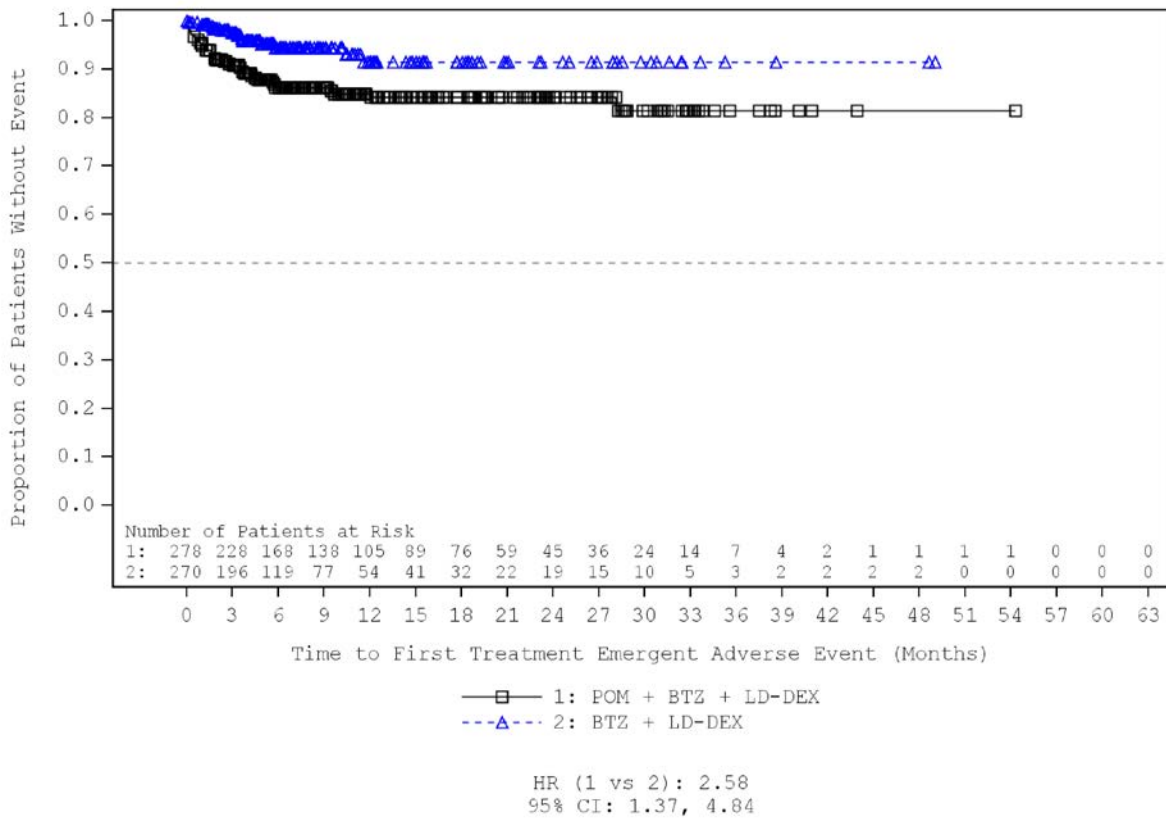


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zu Muskelschwäche (PT, UE) (Studie MM-007, Datenschnitt 2: 15.09.2018)

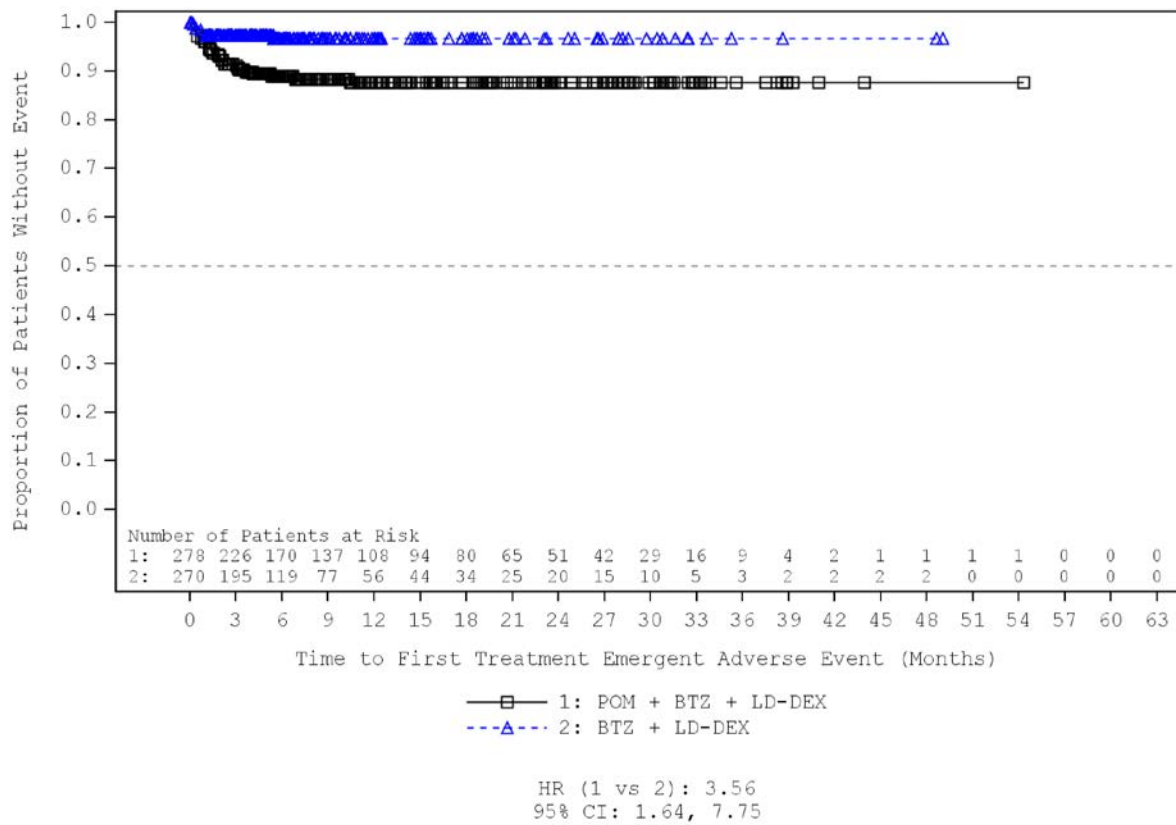


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zu Tremor (PT, UE) (Studie MM-007, Datenschnitt 2: 15.09.2018)

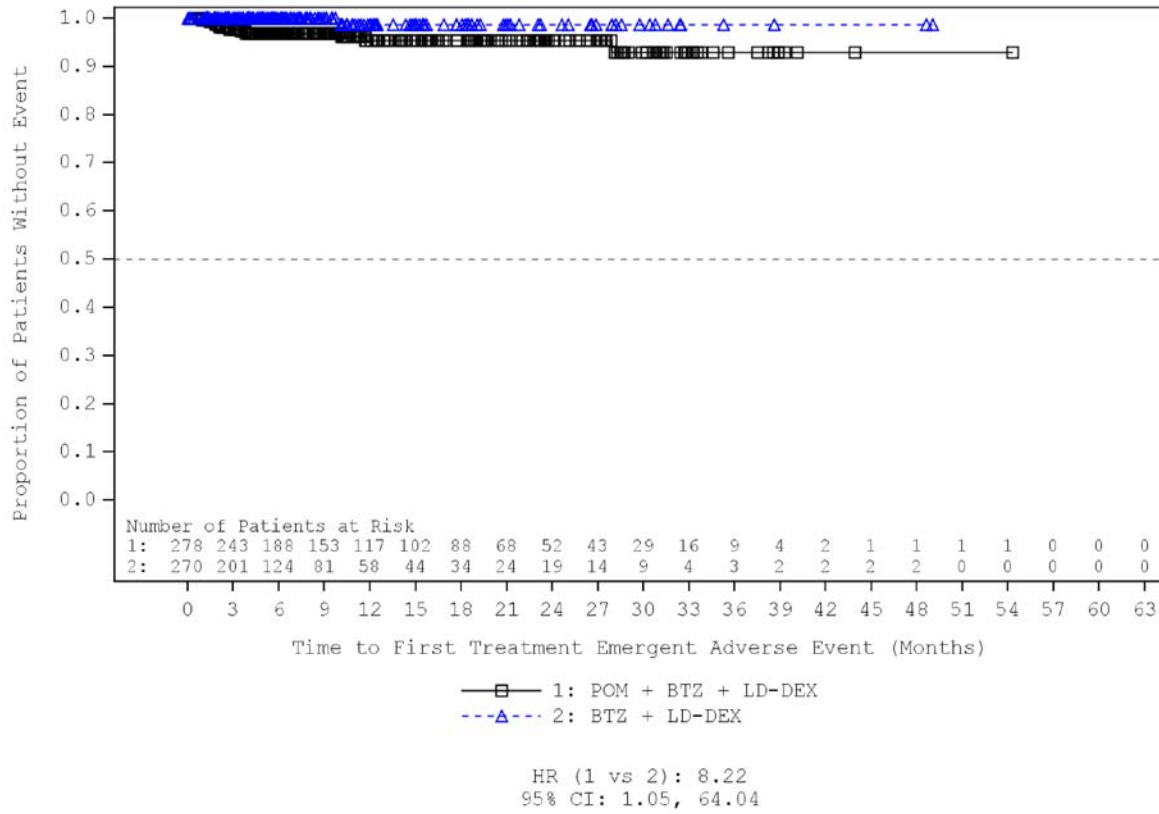


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zu Lungenembolie (PT, UE) (Studie MM-007, Datenschnitt 2: 15.09.2018)

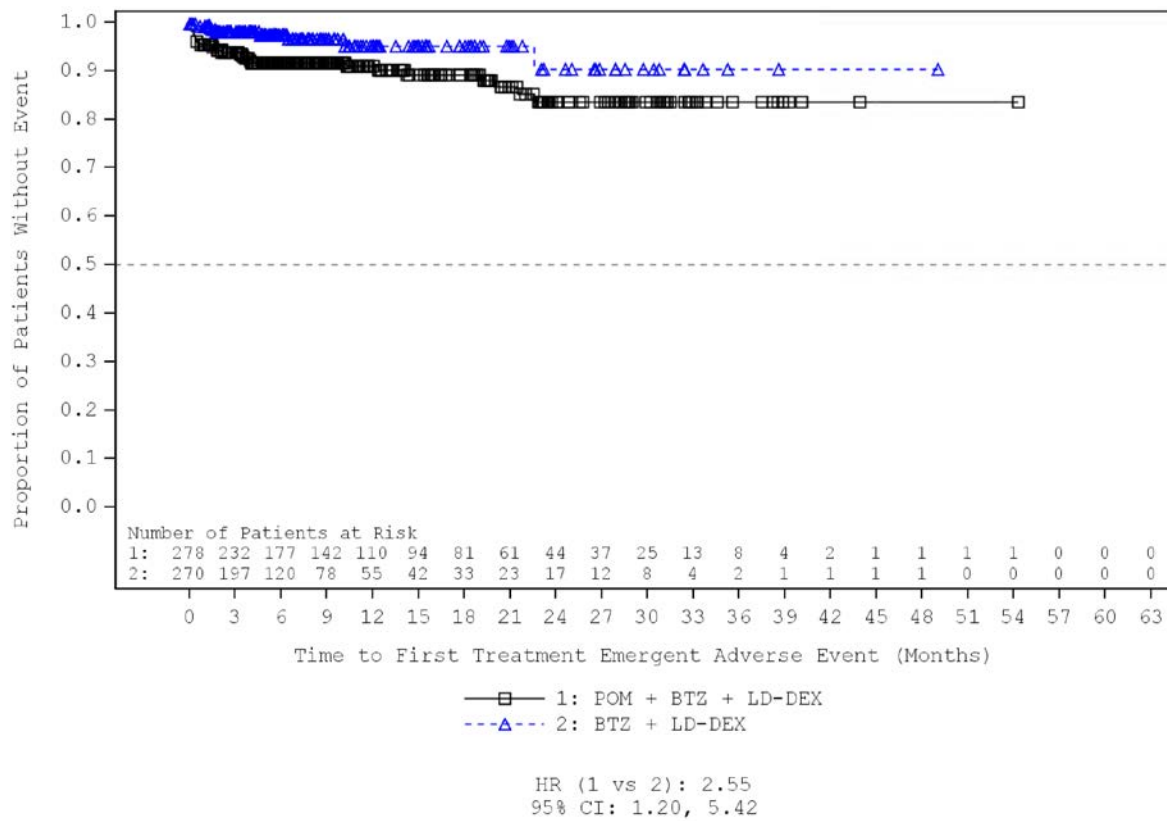


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zu Ausschlag (PT, UE) (Studie MM-007, Datenschnitt 2: 15.09.2018)

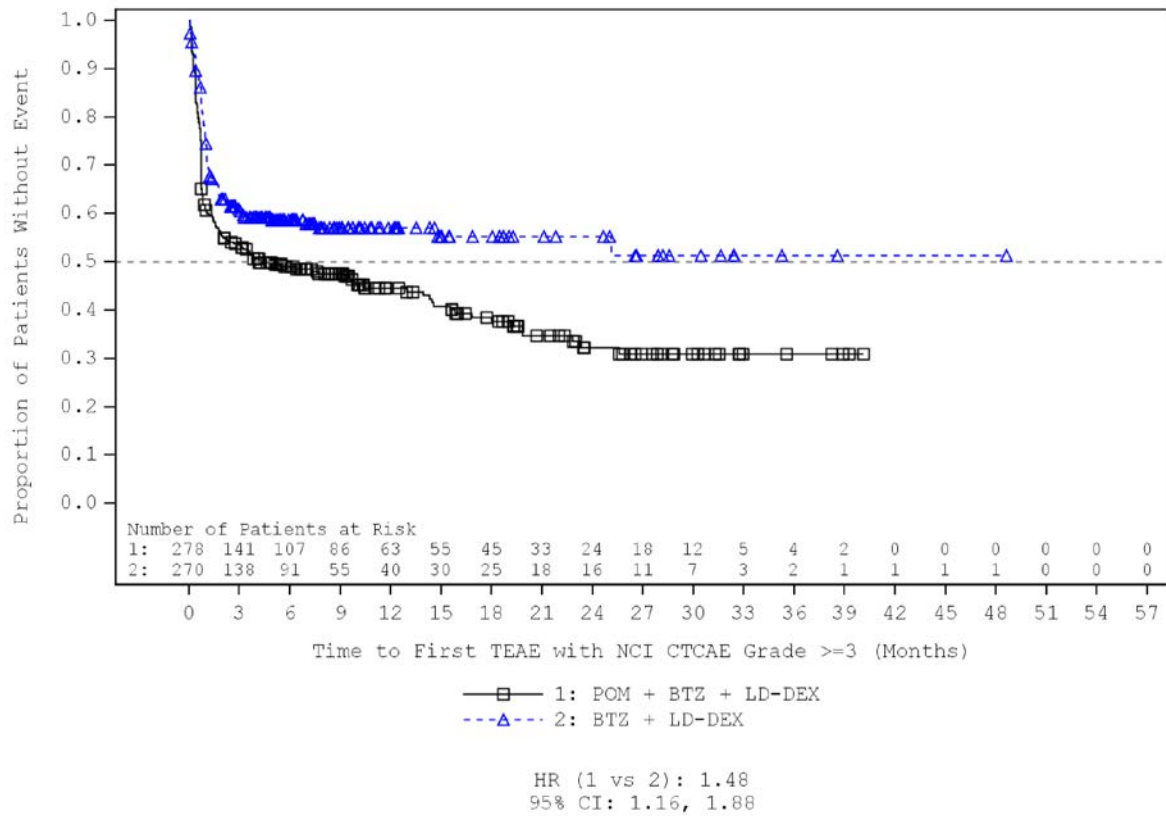


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zu Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) (Studie MM-007, Datenschnitt 2: 15.09.2018)

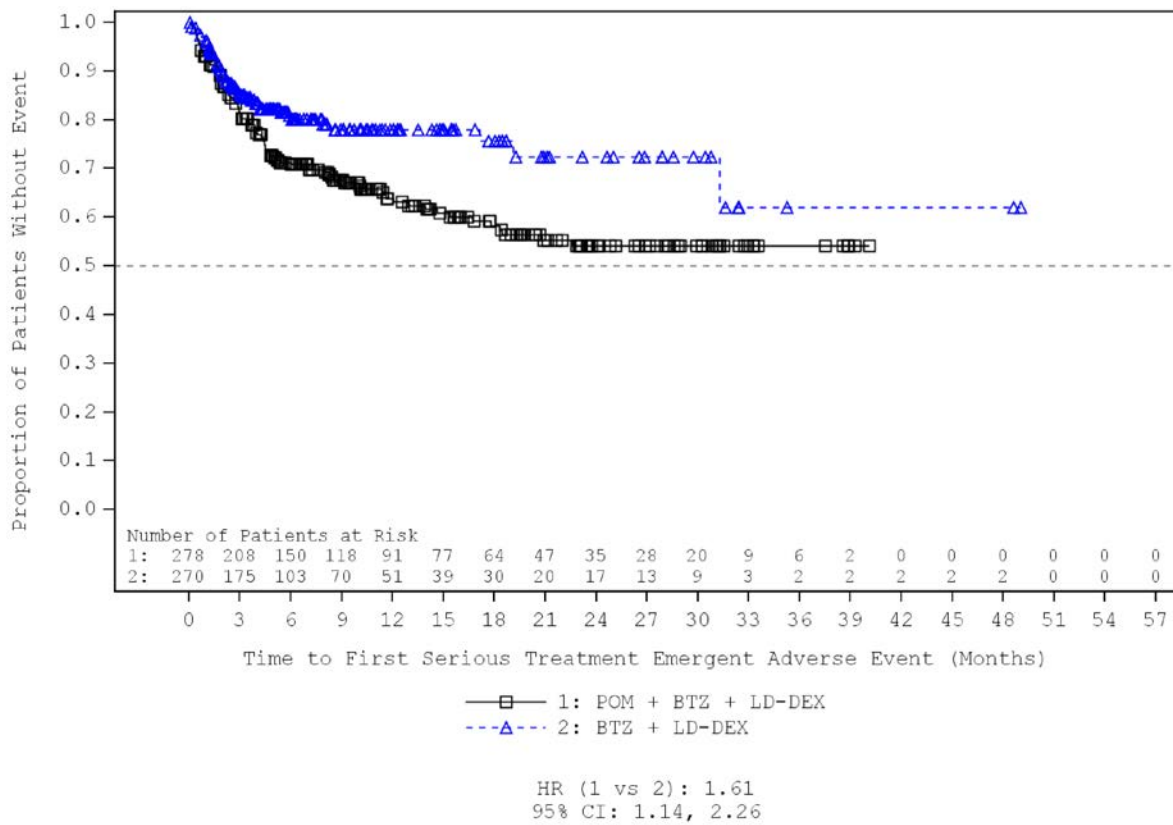


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zu Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs) (Studie MM-007, Datenschnitt 2: 15.09.2018)

Anhang B – Subgruppenanalysen

B.1 – Kaplan-Meier-Kurven

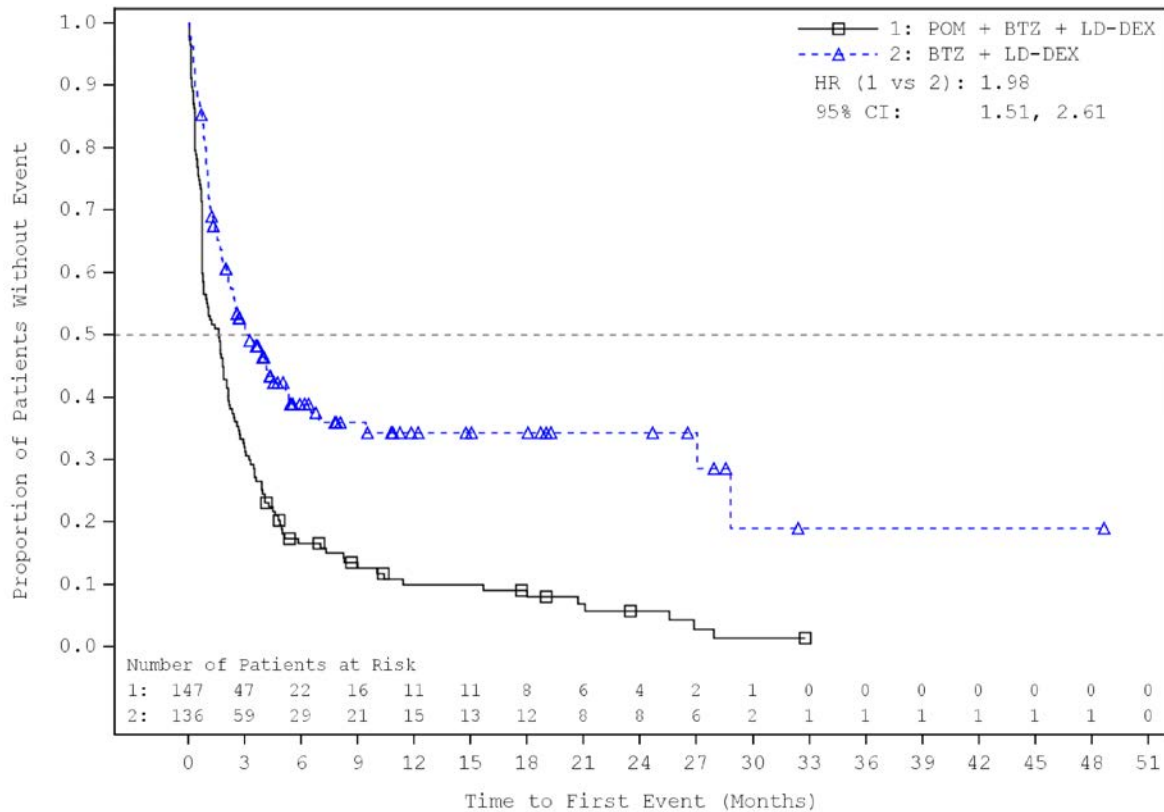


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe ISS-Stadium = I (Studie MM-007, Datenschnitt 2: 15.09.2018)

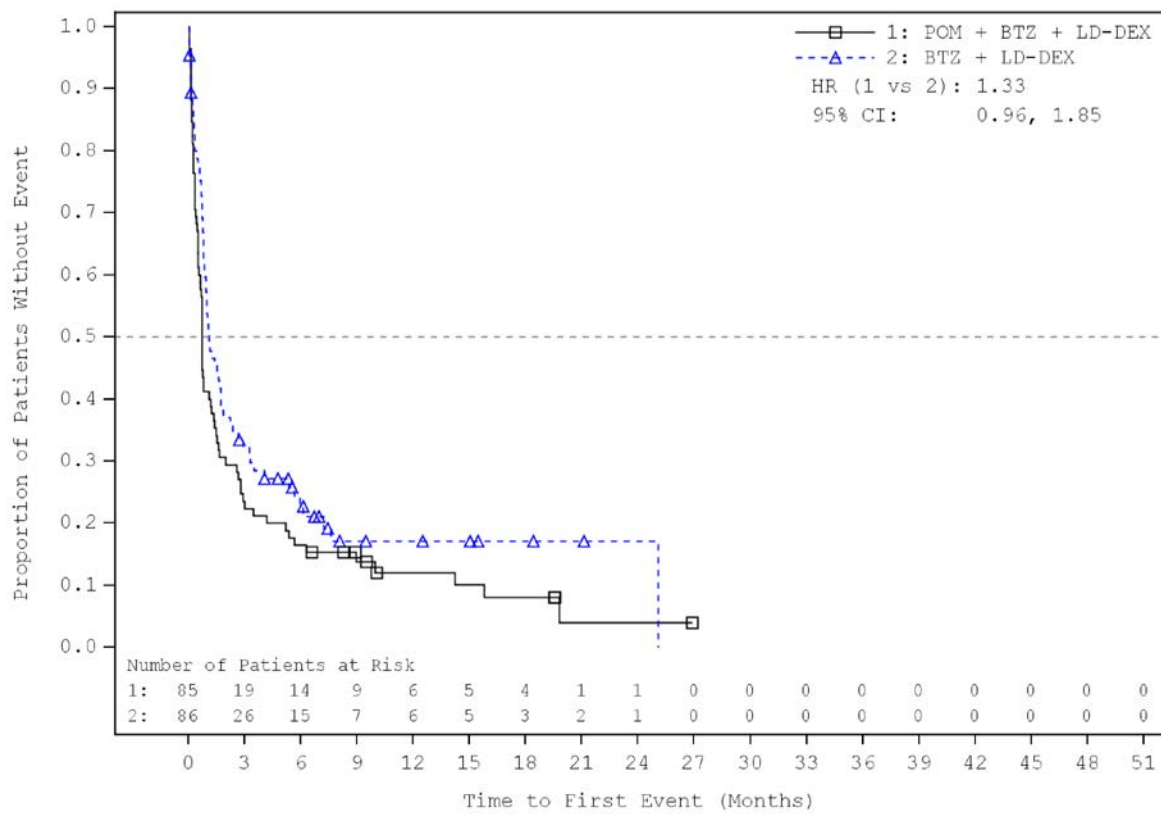


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe ISS-Stadium = II (Studie MM-007, Datenschnitt 2: 15.09.2018)

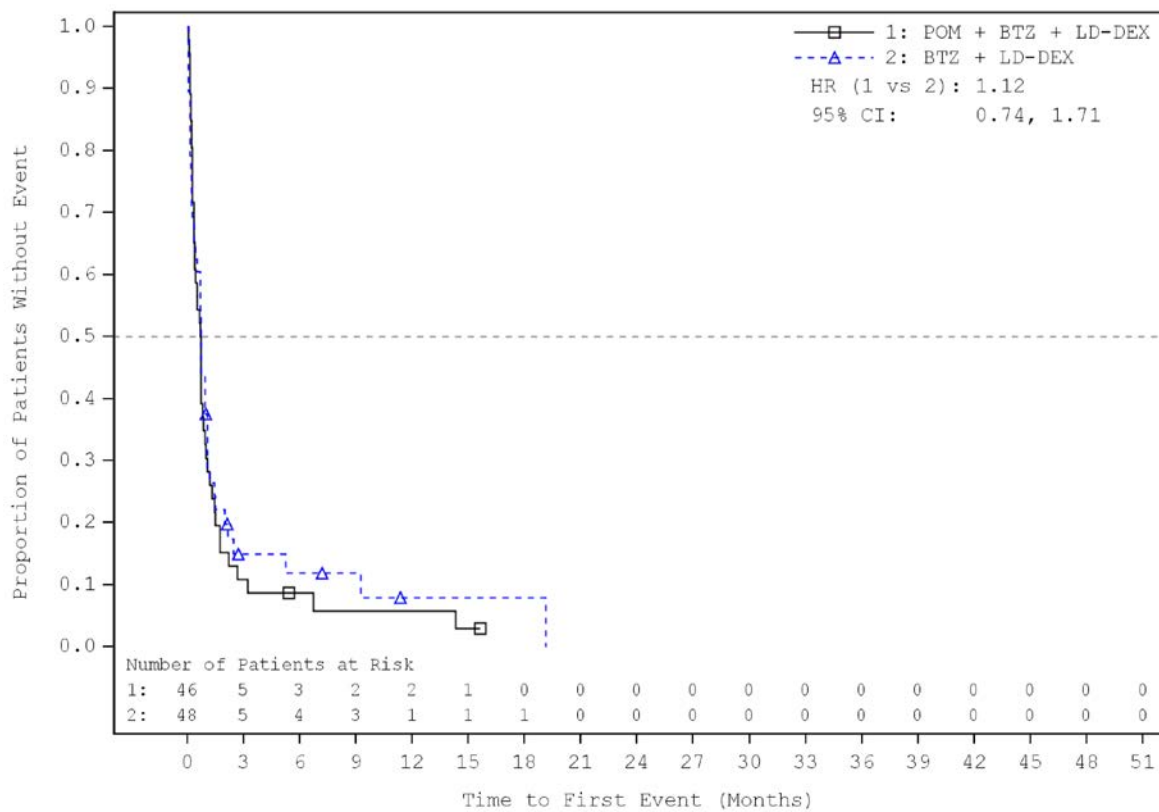


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe ISS-Stadium = III (Studie MM-007, Datenschnitt 2: 15.09.2018)

B.2 – Forest Plot

Pomalidomid vs. Placebo
Schwere UEs CTCAE Grad ≥ 3

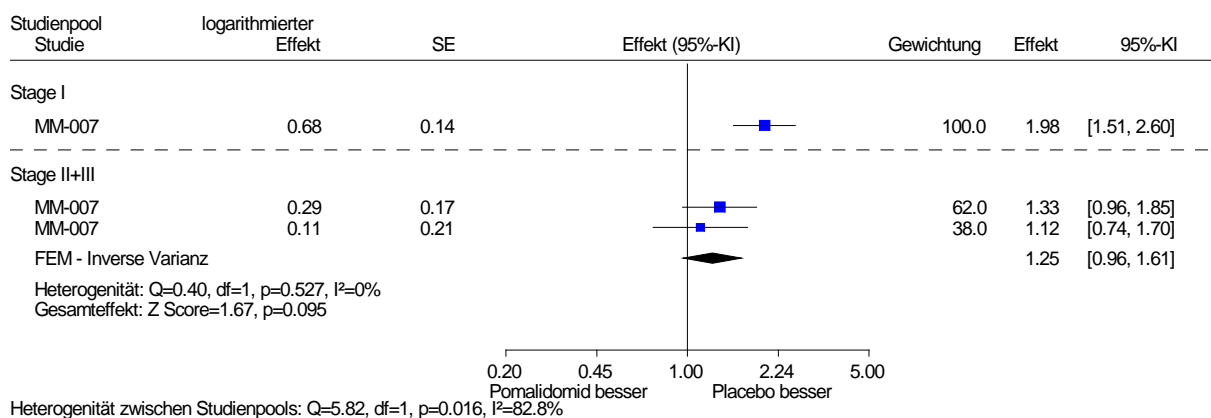


Abbildung 15: Forest Plot für aggregierte Subgruppen mit homogenen Effekten (ISS-Stadium I vs. ISS-Stadien II und III) Studie MM-007 (Datenschnitt 2: 15.09.2018)