

# Nutzenbewertung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**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: Pomalidomid**

Datum der Veröffentlichung: 2. Dezember 2013

## Inhalt

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
Hintergrund .....	6
Zusammenfassung der Bewertung.....	8
1. Einführung .....	10
2. Nutzenbewertung.....	11
2.1. Fragestellung .....	11
2.2. Zulassungsbegründende Studien.....	11
2.3. Liste der verwendeten Quellen .....	11
2.4. Studiencharakteristika .....	12
2.5. Endpunkte und Erhebungsinstrumente.....	16
2.6. Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	21
2.7. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU .....	31
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen .....	32
3.1. Design und Methodik der Studie.....	32
3.2. Endpunkte und Effekte .....	33
3.3. Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse .....	36
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	37
Referenzen.....	38

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie

Tabelle 2: Charakterisierung der Behandlung

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) bei Baseline

Tabelle 4: Verzerrungspotential der Endpunkte

Tabelle 5: Beschreibung des Endpunktes Gesamtüberleben

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte und Erhebungsinstrumente der Kategorie Morbidität

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte und Erhebungsinstrumente  
der Kategorie Lebensqualität

Tabelle 8: Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Tabelle 9: Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben

Tabelle 10: Ergebnisse zu Knochenschmerzen und ECOG-PS

Tabelle 11: Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 12: Nebenwirkungen alle Grade und CTC Grade 3 oder 4 nach MedDRA

Tabelle 13: UE von besonderem Interesse

Tabelle 14: Inzidenzraten für ausgewählte UE (adjustiert nach Beobachtungszeit)

Tabelle 15: Studienergebnisse

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Studiendesign

Abbildung 2: Gesamtüberleben

Abbildung 3: Progressionsfreies Überleben

## Abkürzungsverzeichnis

Abs	Absatz
CTCAE	United States National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG (-PS)	Eastern Cooperative Oncology Group (Performance Status)
EMA	European Medicines Agency
EORTC-QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients with Cancer
EORTC-QLQ-MY20	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients with Multiple Myeloma
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IMWG	International Myeloma Working Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
IRAC	Independent Response Adjudication Committee
IRF	Independent Review Facility
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
N	Anzahl
PFS	Progressionsfreies Überleben
PR	Partial Response
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
SAE	Serious adverse events
SD	Standard Deviation
RCT	Randomized Controlled Trial
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA query
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung

## Hintergrund

Pomalidomid 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 dahin gehend 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 (VerfO) des G-BA 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 Pomalidomid zieht der G-BA die Zulassung, die Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die pivotalen 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 Pomalidomid in seiner Sitzung am 19. November 2013 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 03. September 2013 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 2. Dezember 2013 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.

## Zusammenfassung der Bewertung

Bei Pomalidomid handelt es sich um einen Wirkstoff aus der Gruppe der Immunmodulatoren, das in Kombination mit Dexamethason indiziert ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierten oder refraktären multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Pomalidomid basieren auf der pivotalen Zulassungsstudie CC-4047-MM-003. Bei der Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Pomalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason (Interventionsgruppe) versus hochdosiertem Dexamethason (Kontrollgruppe) bei Patienten mit rezidivierten oder refraktären multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. Aufgrund des Designs und der Methodik wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen. Die fehlende Verblindung wird bei der Einschätzung des Verzerrungspotentials der Endpunkte berücksichtigt.

Im Folgenden werden die wesentlichen Ergebnisse zusammenfassend dargestellt.

### Mortalität

Angaben zur Mortalität basieren auf einer geplanten Intermimsanalyse mit Daten bis zum 07. September 2012. Das mediane Gesamtüberleben konnte in der Interventionsgruppe zum Auswertungszeitpunkt nicht erreicht werden. Das mediane Gesamtüberleben in der Kontrollgruppe lag bei 34 Wochen (95 %-KI: 23,4;39,9). Der Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe war statistisch signifikant (Hazard Ratio 0,53; 95 %-KI: 0,37;0,74). Patienten der Kontrollgruppe hatten bei einer Progression der Erkrankung die Möglichkeit, eine Monotherapie mit Pomalidomid zu erhalten. Zum Zeitpunkt 07. September 2012 hatten 29 % der Patienten der Kontrollgruppe von dieser Möglichkeit Gebrauch gemacht, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität führt.

### Morbidität

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten verschiedener Kategorien (Mortalität und Morbidität) zusammensetzt. Der Endpunkt wird in der vorliegenden Bewertung in der Endpunktkategorie Morbidität bewertet, die Patientenrelevanz ist allerdings fraglich. Die Beurteilung der Progression erfolgte verblindet. Das PFS lag in der Interventionsgruppe bei 15,7 Wochen (95 %-KI: 13,0;20,1) und in der Kontrollgruppe bei 8,0 Wochen (95 %-KI: 7,0;9,0). Der Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe was statistisch signifikant (Hazard Ratio 0,45, 95 %-KI: 0,35;0,59). Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird als niedrig eingeschätzt.

Patientenrelevante Morbiditätsendpunkte der Studie waren die Veränderung von Knochenschmerzen und die körperliche Funktionsfähigkeit. Eine Verbesserung von Knochenschmerzen



berichteten 25,2 % der Patienten der Interventionsgruppe versus 18,3 % der Patienten der Kontrollgruppe (Odds Ratio 1,5; 95 %-KI: 0,92;2,44). Eine Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit (anhand des ECOG-PS) berichteten 16,9 % der Patienten der Interventionsgruppe versus 8,5 % der Patienten der Kontrollgruppe (Odds Ratio 2,19; 95 %-KI: 1,15;4,16). Aufgrund der unverblindeten Erfassung der Endpunkte Knochenschmerzen und ECOG-PS ist das Verzerrungspotential hoch. Zudem ist der ECOG-PS nicht für die Beurteilung von Therapieeffekten validiert.

### **Lebensqualität**

Die Lebensqualität wurde krankheitsspezifisch und generisch erfasst. Hierbei zeigt sich kein eindeutiger Effekt zugunsten einer der Studiengruppen. Die Unterschiede sind überwiegend statistisch nicht signifikant. Aufgrund der unverblindeten Erfassung der Endpunkte ist das Verzerrungspotential hoch.

### **Nebenwirkungen**

In der zulassungsrelevanten Studie waren die Häufigkeiten der UE im Allgemeinen zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (69,7 % gegenüber 57,0 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (64,0 % gegenüber 55,0 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (55,0 % gegenüber 48,3 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (52,3 % gegenüber 36,9 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (41,7 % gegenüber 25,5 %), Erkrankungen des Nervensystems (33,0 % gegenüber 30,2 %) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (24,3 % gegenüber 14,8 %) waren häufiger in der Interventionsgruppe. Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (43,3 % gegenüber 48,3 %); Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (31,7 % gegenüber 40,3 %) und psychiatrische Erkrankungen (22,3 % gegenüber 33,6 %) wurden häufiger in der Kontrollgruppe berichtet.

## 1. Einführung

Das multiple Myelom ist eine maligne Erkrankung des Knochenmarks. Es ist gekennzeichnet durch eine Vermehrung monoklonaler Plasmazellen. Das multiple Myelom macht etwa 10 % aller hämatologischen Neoplasien aus, mit ca. 28.000 Neuerkrankungen/Jahr in Europa und einem medianen Erkrankungsalter von 65 Jahren. Die Symptome sind unspezifisch, häufig sind Müdigkeit, Knochenschmerzen, Infektneigung, Gewichtsverlust. Die Erkrankung ist nicht heilbar, das 5-Jahres Überleben liegt bei 40-50 % (EMA, 2013).

Bei Pomalidomid (Handelsname Imnovid®) handelt es sich um einen Wirkstoff aus der Gruppe der Immunmodulatoren. Die Zulassung durch die Europäische Kommission wurde am 5. August 2013 erteilt. Seit dem 1. September 2013 ist der Wirkstoff auf dem deutschen Markt verfügbar.

Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidierten oder refraktären multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. Bisher gibt es in Deutschland keine für diese Indikationen zugelassenen Medikamente. In den USA ist Pomalidomid seit dem 8. Februar 2013 zugelassen.

## 2. Nutzenbewertung

### 2.1. Fragestellung

Pomalidomid ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen 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. Für diese Fälle wird eine zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung nicht herangezogen.

Die pivotale Zulassungsstudie wird mit ihren Charakteristika und den relevanten Endpunkten dargestellt. Für die Studie und die Endpunkte wird jeweils das Verzerrungspotenzial bestimmt, die relevanten Ergebnisse dargestellt und einer Bewertung unterzogen.

### 2.2. Zulassungsbegründende Studien

Pivotale (Phase-III-)Studie: CC-4047-MM-003

CC-4047-MM-003 ist eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierten oder refraktären multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben

### 2.3. Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Pomalidomid wurden folgende Studien herangezogen:

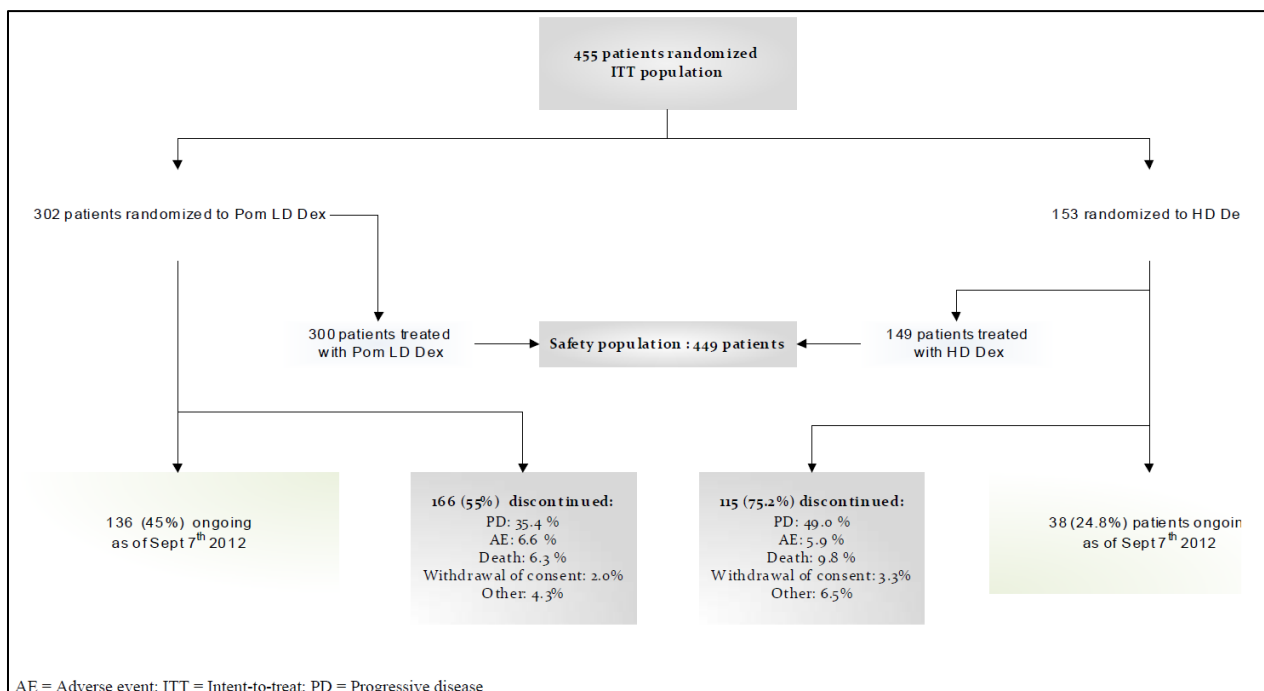
- Celgene Corporation. Pomalidomide. Clinical study report CC-4047-MM-003. 2013
- Celgene GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Pomalidomid. 2013
- Committee for Medical Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR), Pomalidomide Celgene. Stand Mai 2013. London EMA, 2013.
- Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006, 20 (9): 1467-73.
- Robins JM und Tsiatis AA. Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. *Commun. Statist.-Theory Meth* 1991, 20 (8), 2609-31.

## 2.4. Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Pomalidomid basieren auf der pivotalen Phase-III-Studie CC-4047-MM-003. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisiert-kontrollierte Studie. Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien (darunter Lenalidomid und Bortezomib) erhalten hatten wurden randomisiert zugeteilt auf eine Interventionsgruppe, in der Pomalidomid + niedrig-dosiertes Dexamethason gegeben wurde oder eine Kontrollgruppe, in der hoch-dosiertes Dexamethason gegeben wurde.

Der erste Patient wurde im am 18. März 2011, der letzte am 31. August 2012 eingeschlossen. Die Behandlung wurde fortgesetzt bis zur Progression der Erkrankung (oder Abbruch aufgrund von schwerwiegenden Nebenwirkungen, Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-Up). Patienten der Kontrollgruppe hatten die Möglichkeit bei Krankheitsprogression, Pomalidomid als Monotherapie zu erhalten. Nach Krankheitsprogression begann die Nachbeobachtungszeit der Studie zur Erfassung des Gesamtüberlebens und der Sicherheit bis maximal 5 Jahre nach Randomisierung oder bis zum Tod (je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt). Die Nachbeobachtungszeit dauert noch an (Abbildung 1).

Abbildung 1: Studiendesign



Quelle: Studienprotokoll

Stichtag für die Auswertung der Daten war der 07. September 2012, zu diesem Datum war die für die Auswertung des PFS benötigte Zahl an Ereignissen aufgetreten (242 Progressionen oder Todesfälle). Zum Zeitpunkt der finalen PFS-Auswertung war im Studienprotokoll eine Intermimsanalyse der Daten zum Gesamtüberleben geplant. Auf Basis der Ergebnisse der

Interimsanalyse wurde vom Independent Data Monitoring Committee empfohlen, die Patienten der Kontrollgruppe mit Pomalidomid zu behandeln.

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS), basierend auf den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) und beurteilt durch eine unabhängige Auswertungsstelle (Independent Response Adjudication Committee, IRAC). Sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Ansprechen (Gesamt, objektiv, Dauer, Zeit bis), klinisches Ansprechen, Lebensqualität und Sicherheit (Tabelle 1).

*Tabelle 1: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie*

<b>Studie</b>	<b>CC-4047-MM-003</b>
<b>Design</b>	Multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie
<b>Population</b>	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien (darunter Lenalidomid und Bortezomib) erhalten haben ITT Population: alle randomisierten Patienten Safety Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben
<b>Intervention</b>	<u>Teilnehmer ≤75 Jahre:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pomalidomid (p. o.): 4 mg an Tag 1-21 eines 28-Tage-Zyklus und</li> <li>• Dexamethason (p. o.): 40 mg an Tag 1,8,15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus</li> </ul> <u>Teilnehmer &gt;75 Jahre:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pomalidomid (p. o.): 4 mg an Tag 1-21 eines 28-Tage-Zyklus und</li> <li>• Dexamethason (p. o.): 20 mg an Tag 1,8,15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus</li> </ul>
<b>Kontrolle</b>	<u>Teilnehmer ≤75 Jahre:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexamethason (p. o.): 40 mg an Tag 1-4, 9-12 und 17-20 eines 28-Tage-Zyklus</li> </ul> <u>Teilnehmer &gt;75 Jahre:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexamethason (p. o.): 20 mg an Tag 1-4, 9-12 und 17-20 eines 28-Tage-Zyklus</li> </ul>
<b>Studiendauer</b>	Behandlung bis Progression der Erkrankung oder Abbruch; danach Follow-Up (maximal 5 Jahre nach Randomisierung); Auswertungen liegen vor für 12 bis 18 Monate Mediane Beobachtungszeit zum 07. September 2012: 18 Wochen
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Regionen:</b> 93 Zentren (58 Europa, 10 Australien, 10 UK, 10 Kanada, 4 Russland, 1 USA) <b>Zeitraum:</b> März 2011 – (laufend)
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<b>Primärer Endpunkt:</b> Progressionsfreies Überleben nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) (siehe Tabelle 8) <b>Sekundäre Endpunkte:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Sicherheit</li> <li>• Ansprechrate gemäß den IMWG-Kriterien</li> </ul>

Studie	CC-4047-MM-003
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansprechrate gemäß den EBMT-Kriterien</li> <li>• Time To Progression</li> <li>• Zeit bis zum Ansprechen</li> <li>• Ansprechdauer</li> <li>• Klinisches Ansprechen               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erhöhung des Hb-Wertes</li> <li>- Verbesserung von Knochenschmerzen</li> <li>- Verbesserung der Nierenfunktion</li> <li>- Verbesserung des ECOG-PS</li> </ul> </li> <li>• Lebensqualität</li> </ul>
Subgruppenanalysen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (<math>\leq 75</math> versus <math>&gt; 75</math> Jahre)</li> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>• Krankheitspopulation (refraktär, rezidiert)</li> <li>• vorangegangene Myelomtherapie (2, <math>&gt; 2</math>)</li> <li>• Zytogenetische Risikogruppe (Hoch, Nicht-hoch)</li> <li>• Durie-Salmon-Stadium Baseline (I, II, III)</li> </ul>

In Tabelle 2 wird die in der Zulassungsstudie verwendete Intervention sowie die erlaubte und nicht erlaubte Begleitmedikation genauer beschrieben.

Tabelle 2: Charakterisierung der Behandlung

Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
<u>Teilnehmer <math>\leq 75</math> Jahre:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pomalidomid (p. o.): 4 mg an Tag 1-21 eines 28-Tage-Zyklus und</li> <li>• Dexamethason (p. o.): 40 mg an Tag 1,8,15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus</li> </ul>	<u>Teilnehmer <math>\leq 75</math> Jahre:</u> <p>Dexamethason (p. o.): 40 mg an Tag 1-4, 9-12 und 17-20 eines 28-Tage-Zyklus</p>
<u>Teilnehmer <math>&gt; 75</math> Jahre:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pomalidomid (p. o.): 4 mg an Tag 1-21 eines 28-Tage-Zyklus und</li> <li>• Dexamethason (p. o.): 20 mg an Tag 1,8,15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus</li> </ul>	<u>Teilnehmer <math>&gt; 75</math> Jahre:</u> <p>Dexamethason (p. o.): 20 mg an Tag 1-4, 9-12 und 17-20 eines 28-Tage-Zyklus</p>
<u>Begleitmedikation:</u> <p>Notwendige Begleitmedikationen waren erlaubt im Ermessen des behandelnden Arztes Niedrig dosiertes Aspirin, niedermolekulares Heparin oder andere gleichwertige Antithrombotika oder Antikoagulantien für alle Patienten der Interventionsgruppe sowie alle Patienten, die eine Vorgeschichte von tiefer Venenthrombose o. Lungenembolie während der Studie hatten.</p>	
<u>Unerlaubte Medikation:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Krebsmedikation</li> <li>• Anderes Studienmedikament</li> <li>• Chronische Steroidbehandlung oder andere immunsuppressive Therapie</li> </ul>	

Die Studienpopulation ist in Tabelle 3 beschrieben. Es wurden 455 Patienten eingeschlossen. Zum Zeitpunkt des Daten Cut-Off am 07. September 2012 erhielten 136 Patienten der Interventionsgruppe (45 %) noch die Studienbehandlung und 38 der Patienten der Kontrollgruppe (25 %). Der häufigste Grund für den Abbruch der Behandlung war Krankheitsprogression (35 % in der Interventionsgruppe und 49 % in der Kontrollgruppe).

*Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) bei Baseline*

<b>Merkmal</b>	<b>Interventions- gruppe</b>	<b>Kontroll- gruppe</b>
N=	302	153
Alter (Mittelwert)	64	64
Alter >75 Jahre ( %)	8	8
Geschlecht weiblich ( %)	40	43
Anzahl vorangegangener Therapien (Median)	5	5
Krankheitspopulation <sup>1)</sup> ( %)		
I	82	82
II	3	3
III	15	15
Durie-Salmon-Stadium <sup>2)</sup> ( %)		
I	7	8
II	32	24
III	59	67
Vorangegangene Stammzelltransplantation ( %)	71	69
ECOG-PS ( %)		
0	36	24
1	46	56
2	17	16
3	0	2

<sup>1)</sup> *Gruppe 1:* Refraktäre Erkrankung mit Progression innerhalb 60 Tagen auf Lenalidomid und Bortezomib. *Gruppe 2:* Rezidierte und refraktäre Erkrankung mit Ansprechen  $\geq$ PR und Progression innerhalb von 6 Monaten. *Gruppe 3:* Refraktäre/intolerante Teilnehmer, mit Intoleranz/Toxizität nach  $\geq$ 2 Bortezomibzyklen.

<sup>2)</sup> Schweregrad der Erkrankung (ansteigend)

## 2.5. Endpunkte und Erhebungsinstrumente

### 2.5.1. In der Nutzenbewertung berücksichtigte und nicht berücksichtigte Endpunkte

In der Nutzenbewertung wurden die folgenden Endpunkte berücksichtigt:

- Gesamtüberleben
- Progressionsfreies Überleben
- Knochenschmerzen
- Körperliche Funktionsfähigkeit (ECOG-PS)
- Lebensqualität
- Sicherheit

Grundlage der Auswahl war das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Das progressionsfreie Überleben (PFS) war der primäre Endpunkt der Studie und wurde daher trotz der unklaren Patientenrelevanz berücksichtigt. Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten verschiedener Kategorien (Mortalität und Morbidität) zusammensetzt. Der Endpunkt wird in der vorliegenden Bewertung in der Endpunktkategorie Morbidität bewertet.

Folgende im Studienprotokoll als sekundär definierte Endpunkte sind nicht in die Nutzenbewertung eingeflossen:

- Time To Progression
- Complete Response
- Very Good Partial Response
- Partial Response
- Duration of Response
- Erhöhung des Hb-Wertes
- Verbesserung der Nierenfunktion

Bei diesen Endpunkten handelt es sich um nicht validierte Surrogatparameter, die angesichts der zur Verfügung stehenden patientenrelevanten Endpunkte nicht berücksichtigt wurden.



## 2.5.2. Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Bei der Studie CC-4047-MM-003 handelt es sich um eine randomisiert-kontrollierte Studie mit computergestützter Erzeugung der Randomisierung und Gruppenzuteilung. Patienten und Behandler waren nicht verblindet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt.

Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 4 dargestellt. Eine Verblindung von Patienten und Behandlern wurde nicht durchgeführt. Die Krankheitsprogression wurde verblindet auf Basis der IMWG-Kriterien von einer unabhängigen Auswertungsstelle beurteilt. Die Häufigkeit von Studienabbruch war gering und in beiden Studiengruppen vergleichbar. Patienten der Kontrollgruppe hatten die Möglichkeit, bei einer Krankheitsprogression das Studienmedikament als Monotherapie zu erhalten. Von dieser Möglichkeit hatten zum Zeitpunkt des Daten Cut-Offs 29 % der Patienten der Kontrollgruppe Gebrauch gemacht, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben führen kann (nicht für PFS, da Patienten erst nach der Progression wechseln konnten).

*Tabelle 4: Verzerrungspotential der Endpunkte*

	<b>Verblindung</b>	<b>ITT adäquat</b>	<b>Ergebnisgesteuerte Berichterstattung</b>	<b>Sonstige Aspekte</b>	<b>Verzerrungspotential Endpunkt</b>
<b>Gesamtüberleben</b>	Nein	Ja	Nein	Ja	Hoch
<b>PFS</b>	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
<b>Knochenschmerz</b>	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch
<b>ECOG-PS</b>	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch
<b>Lebensqualität</b>	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch
<b>Sicherheit</b>	Nein	Ja	Nein	Ja	Hoch

### 2.5.3. Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut VerfO 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 und der zugehörige Studienbericht herangezogen. Die Beschreibung und Einschätzung der Endpunkte findet sich in den folgenden Tabellen.

Tabelle 5: Beschreibung des Endpunktes Gesamtüberleben

Mortalität	
Endpunkt / Messinstrument	Gesamtüberleben
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<u>Operationalisierung:</u> Definiert als <i>Zeitspanne vom Start der Studienbehandlung bis zum Zeitpunkt des Todes ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</i>  <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU gibt an, dass die Patientenrelevanz für diesen Endpunkt prinzipiell unbestritten ist.
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	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 <i>Verlängerung des Überlebens</i> , der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“
<b>Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes/MID</b>	---

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte und Erhebungsinstrumente der Kategorie Morbidität

Morbidität	
Endpunkt / Messinstrument	Progressionsfreies Überleben (PFS)
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<u>Operationalisierung:</u> Zeitspanne von Randomisierung bis zum Tod oder zur Krankheitsprogression, festgelegt durch das IRAC; Definition der Krankheitsprogression gemäß der IMWG-Kriterien Mindestens eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 25\%</math> Anstieg der Serum-M-Komponente (absoluter Anstieg <math>\geq 0,5</math> g/dl) und/oder</li> <li>• <math>\geq 25\%</math> Anstieg der Urin-M-Komponente (absoluter Anstieg <math>\geq 200</math> mg/24 h) und/oder</li> <li>• Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein in Serum und Urin:</li> </ul>

	<p>Differenz zwischen beteiligten und unbeteiligten freien Leichtketten-Werten (absoluter Anstieg &gt; 10 mg/dl)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absoluter Anstieg der Plasmazellen im Knochenmark <math>\geq 10\%</math></li> <li>• Entstehung neuer oder eindeutige Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome</li> <li>• Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigierter Serum-Kalzium-Spiegel &gt; 11,5 mg/dl oder 2,65 mmol/l), die nicht anderen Gründen zugeschrieben werden kann</li> </ul> <p>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben: Der pU gibt an, dass es keine klinischen Studien gibt, die den Surrogatendpunkt M-Proteine validieren, hält es aber für plausibel, dass M-Proteine valide Aussagen für das Auftreten von Nierenschädigungen und nachfolgender Dialysepflicht zulassen.</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten verschiedener Endpunktkategorien (Mortalität und Morbidität) zusammensetzt. Der Endpunkt wird in der vorliegenden Bewertung in der Endpunktkategorie Morbidität bewertet, 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.
<b>Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes / MID<sup>1)</sup></b>	---
<b>Endpunkt / Messinstrument</b>	<b>Klinisches Ansprechen: Verbesserung von Knochenschmerzen</b>
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Knochenschmerzen wurden erfasst mit der entsprechenden Frage des EORTC Multiple Myeloma Module (QLQ-MY20) (siehe Tabelle 8) mit den Kategorien: Keine / Wenig / Moderat / Stark (berechnet wurde der Anteil der Patienten mit Verbesserung um mindestens eine Kategorie).</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU gibt an, dass der Endpunkt ein Indikator für ein klinisches Ansprechen ist.</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<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 <i>Verlängerung des Überlebens</i>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Schmerzen sind ein patientenrelevanter Endpunkt.</p>
<b>Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes / MID<sup>1)</sup></b>	---
<b>Endpunkt / Messinstrument</b>	<b>Klinisches Ansprechen: Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit (ECOG-PS)</b>
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Die körperliche Funktionsfähigkeit wurde erfasst mit dem ECOG-PS-Fragebogen, der die Funktionsfähigkeit auf 6 Stufen (von Stufe 0 „keine</p>

<b>des pU</b>	Einschränkungen“ bis Stufe 6 „Tod“; eingeschlossen werden sollten nur Patienten auf den Stufen 0 bis 2) beschreibt (berechnet wurde der Anteil der Patienten mit Verbesserung um mindestens eine Stufe). <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU gibt an, dass der Endpunkt ein Indikator für ein klinisches Ansprechen ist.
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	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 <i>Verlängerung des Überlebens</i> , der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“  Es handelt sich beim ECOG Performance-Status um ein etabliertes, generisches Messinstrument (Fremdbeurteilung) zur Erfassung der körperlichen Funktionsfähigkeit von Krebspatienten in 6 Kategorien. Der ECOG-PS ist nicht für die Beurteilung von Therapieeffekten validiert, es liegen keine Angaben zu klinisch relevanten Schwellenwerten vor.
<b>Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes / MID<sup>1)</sup></b>	Keine validierte MID

<sup>1)</sup> Lt. dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 der Verfahrensordnung des G-BA, gilt der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 müssen nicht vorgelegt werden.

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte und Erhebungsinstrumente der Kategorie Lebensqualität

<b>Mortalität</b>	
<b>Endpunkt / Messinstrument</b>	<b>Lebensqualität</b>
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<u>Operationalisierung:</u> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde erfasst mit folgenden Messinstrumenten: EORTC QLQ-C30 (Krebs allgemein): 30 Fragen aufgeteilt auf <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 funktionale Skalen (Physische Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion, Kognitive Funktion)</li> <li>• 3 Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz)</li> <li>• 1 globale Skala (Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität)</li> <li>• 6 einzelne Items (Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe, Finanzielle Schwierigkeiten)</li> </ul> EORTC QLQ-MY20 (Multiples Myelom): 20 Fragen aufgeteilt auf 4 Skalen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitssymptome</li> <li>• Nebenwirkungen der Behandlung</li> <li>• Zukunftsperspektiven</li> <li>• Körperbild</li> </ul> EQ-5D: Berechnung eines Utility Index Scores mit deutschen Populationsgewichten auf Basis folgender 5 Dimensionen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mobilität</li> <li>• Selbstversorgung</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allgemeine Tätigkeiten</li> <li>• Schmerz</li> <li>• Angst</li> </ul> <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Keine Angaben
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<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 <i>Verlängerung des Überlebens</i>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt und wurde mit validierten Messinstrumenten erfasst.</p>
<b>Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes / MID<sup>1)</sup></b>	Keine validierten MID nach Angaben des pU zu den krankheitsspezifischen Instrumenten

<sup>1)</sup> Lt. dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 der Verfahrensordnung des G-BA, gilt der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 müssen nicht vorgelegt werden.

## 2.6. Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gehen der primäre Endpunkt der Studie, das PFS, die patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, klinisches Ansprechen (Knochenschmerzen, ECOG-PS) und Lebensqualität sowie die Sicherheit ein. Die Ergebnisse basieren, soweit nicht anders angegeben, auf der ITT-Population für die Wirksamkeit und auf der ‘Safety’-Population hinsichtlich der Sicherheitsaspekte. Dies war die primäre Population für alle Wirksamkeitsanalysen. Unter der Safety-Population wurden alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten herangezogen. Das mediane Follow-Up lag bei 18,1 Wochen. Die mediane Beobachtungszeit zum Zeitpunkt des Daten Cut-Off lag in der Interventionsgruppe bei 19,2 Wochen (1,4-70,0), in der Kontrollgruppe bei 16,3 Wochen (0,3-60,6). Lost To Follow-Up waren insgesamt zwei Patienten, einer in jeder Studiengruppe. Elf Patienten zogen die Einverständniserklärung zurück, sechs in der Interventionsgruppe und fünf in der Kontrollgruppe (Abbildung 1).

### Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben basieren die Ergebnisse auf einer im Studienprotokoll geplanten Interimsanalyse. Das mediane Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier wurde in der Interventionsgruppe zum Zeitpunkt des Daten Cut-Offs für diese Interimsanalyse nicht erreicht. Das untere Ende des 95 %-Konfidenzintervalls lag bei 48,1 Wochen. Der Median in der Kontrollgruppe lag bei 34,0 Wochen. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (Tabelle 8).

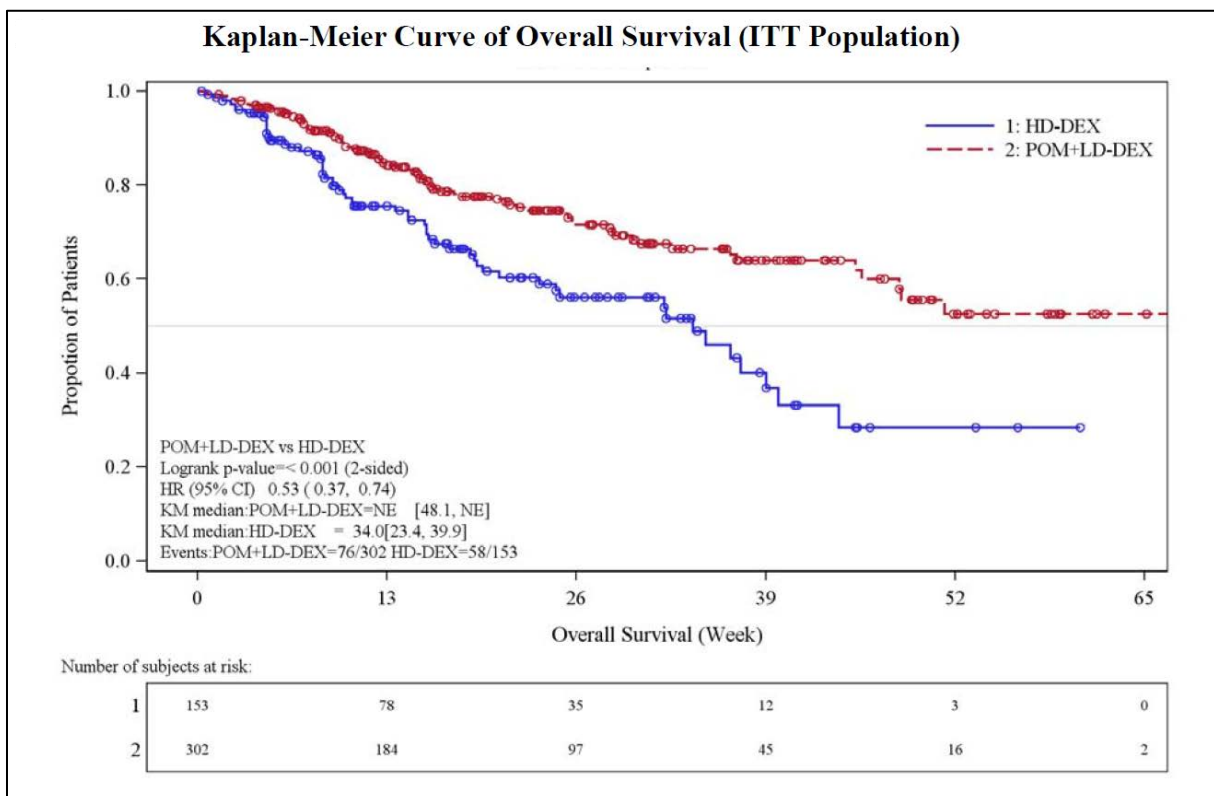
Tabelle 8: Ergebnisse zum Gesamtüberleben

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Zensiert	74,8 %	62,1 %
Tod	25,2 %	37,9 %
Überleben Median (Wochen) (95 %-KI)	n.e. (48,1;n.e.) <sup>1)</sup>	34,0 (23,4;39,9)
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,53 (0,37;0,74)	
P-Wert	<0,001	

<sup>1)</sup> n.e.: nicht erreicht

Abbildung 2 zeigt die Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben. Die Kurven laufen nach ca. 8 Wochen auseinander, der Unterschied vergrößert sich mit der Zeit. Aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit gibt es nur für wenige Patienten langfristige Ergebnisse.

Abbildung 2: Gesamtüberleben



Quelle: Studienprotokoll

Zum Zeitpunkt des Daten Cut-Offs erhielten 29 % der Patienten der Kontrollgruppe nach Progression Pomalidomid als Monotherapie, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse zu Ungunsten der Interventionsgruppe führen könnte. Der pU berichtet daher ergänzend die Ergebnisse eines rank preserving structural failure time Models nach Robins und Tsiatis (1991),

das eine Adjustierung für den Cross-Over ermöglicht. Nach Adjustierung verringert sich der Median der Kontrollgruppe auf 26,8 Wochen und die Hazard Ratio ist 0,48 (95 %-KI: 0,33;0,69; kein P-Wert angegeben).

Der pU berichtet darüber hinaus Ergebnisse für den Zeitpunkt der im Studienprotokoll geplanten finalen Analyse (01. März 2013). Zu diesem Zeitpunkt lag das mediane Gesamtüberleben für die Interventionsgruppe bei 55 Wochen versus 35 Wochen für die Kontrollgruppe. Die Hazard Ratio ist 0,74 (95 %-KI: 0,56;0,97,  $P < 0,028$ ). Der Cross-Over von Patienten der Kontrollgruppe zu einer Behandlung mit Pomalidomid lag bei 50 %. Nach Adjustierung der Ergebnisse für den Cross-Over nach dem Model von Robin und Tsiatis verringert sich der Median der Kontrollgruppe auf 29,3 Wochen, die Hazard Ratio ist 0,49 (95 %-KI: 0,33;1,00; kein P-Wert angegeben).

Das Ergebnis der Hauptanalysen wird in den nach Studienprotokoll geplanten Subgruppenanalysen bestätigt. Das Gesamtüberleben war in der Interventionsgruppe auch in den Subgruppen höher als in der Kontrollgruppe.

## Morbidität

### Progressionsfreies Überleben

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Das PFS lag zum Zeitpunkt des Daten Cut-Off in der Interventionsgruppe bei 15,7 Wochen, in der Kontrollgruppe bei 8,0 Wochen (HR 0,45, 95 %-KI: 0,35;0,59) (Tabelle 9).

Das Ergebnis der Hauptanalysen wird in den nach Studienprotokoll geplanten Subgruppenanalysen bestätigt. Das PFS war in der Interventionsgruppe auch in den Subgruppen höher als in der Kontrollgruppe.

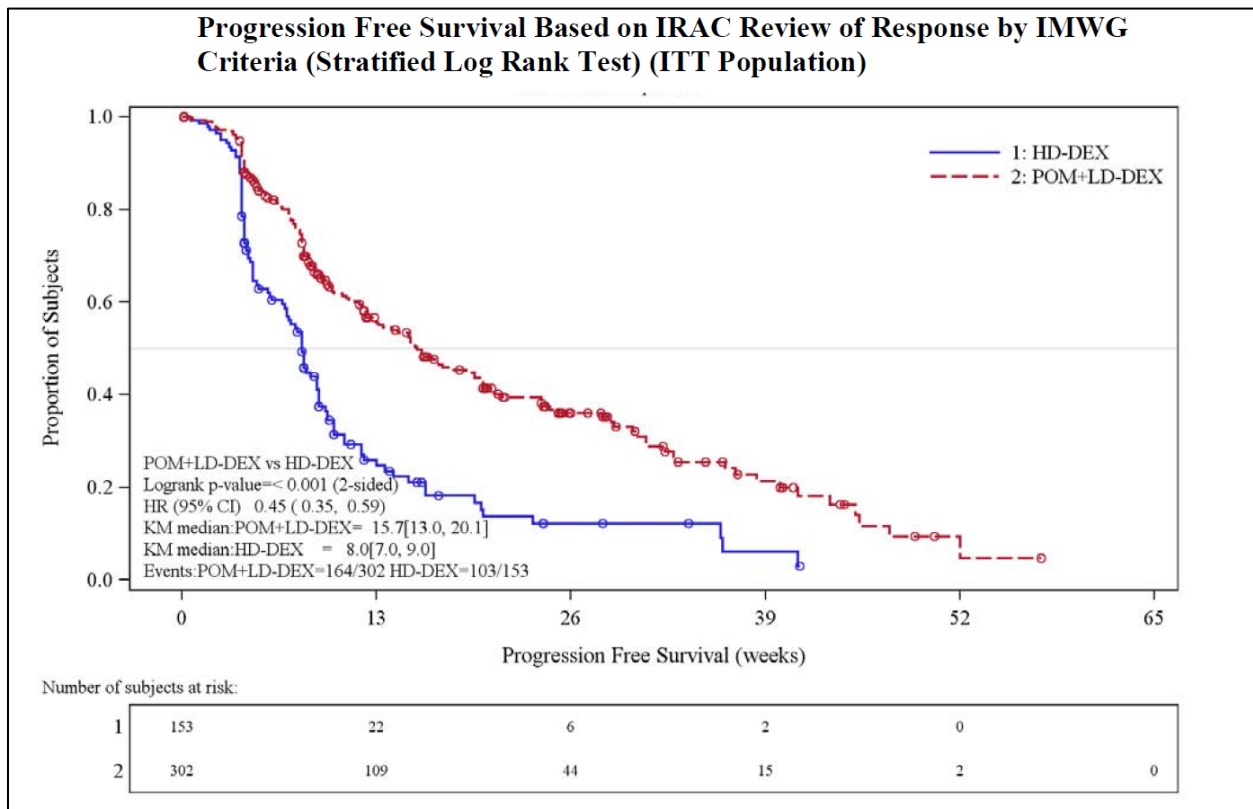
*Tabelle 9: Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben*

	<b>Interventionsgruppe</b>	<b>Kontrollgruppe</b>
Zensiert	45,7 %	32,7 %
Progress/Tod	54,3 %	67,3 %
PFS Median (Wochen) (95 %-KI)	15,7 (13,0;20,1)	8,0 (7,0;9,0)
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,45 (0,35;0,59)	
P-Wert	<0,001	



Abbildung 3 zeigt die Kaplan-Meier Kurve zum PFS. Die Kurven laufen nach ca. 8 Wochen auseinander. Aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit gibt es nur für wenige Patienten, langfristige Ergebnisse.

Abbildung 3: Progressionsfreies Überleben



Quelle: Studienprotokoll

### Klinisches Ansprechen

Der pU berichtet zudem die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten Knochen-schmerzen und körperliche Funktionsfähigkeit gemessen mit dem ECOG-PS zum Zeitpunkt des Daten Cut-Off (Tabelle 10). Der Anteil der fehlenden Werte lag für den Endpunkt Knochen-schmerzen bei 37 % (Interventionsgruppe 34 %, Kontrollgruppe 56 %), für den ECOG-PS bei 20 % (Interventionsgruppe 19 %, Kontrollgruppe 24 %). Eine Verbesserung von Knochen-schmerzen wird häufiger von Patienten der Interventionsgruppe berichtet als von Patienten der Kontrollgruppe (25,2 % versus 18,3 %), dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant (OR 1,50, 95 %-KI: 0,92;2,44). Eine Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit berichten 16,9 % der Patienten der Interventionsgruppe versus 8,5 % der Patienten der Kontrollgruppe. Der Unterschied ist statistisch signifikant (OR 2,19, 95 %-KI: 1,15;4,16).



Tabelle 10: Ergebnisse zu Knochenschmerzen und ECOG-PS

	Interventions- gruppe (N=302)	Kontroll- gruppe (N=153)	Odds Ratio (95 %-KI)	P-Wert
Verbesserung Knochenschmerzen	25,2 % (N=76)	18,3 % (N=28)	1,50 (0,92;2,44)	0,124
Verbesserung ECOG-PS	16,9 % (N=51)	8,5 % (N=13)	2,19 (1,15;4,16)	0,015

### Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde generisch und krankheitsspezifisch erfasst. Für den EORTC-QLQ 30 finden sich auf 13 von 15 Subskalen keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Signifikante Unterschiede ergeben sich für die Bereiche „Physische Funktion“ zugunsten der Interventionsgruppe und für „Übelkeit und Erbrechen“ zugunsten der Kontrollgruppe. Für den krankheitsspezifischen EORTC-QLQ-MY20 und den generischen EQ-5D ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe.

### Nebenwirkungen

Zur Evaluation der Nebenwirkungen wurde die Safety-Population verwendet (Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten). Die durchschnittliche tägliche Dosis von Pomalidomid lag bei 4,0 mg (2,6-4,0). Die Dauer der Behandlung mit Pomalidomid lag bei 87 Tagen (3-455). Für Dexamethason lag die durchschnittliche Dosis pro Tag bei 40 mg in beiden Behandlungsarmen. Die Dauer der Dexamethason-Exposition lag in der Interventionsgruppe bei 87 Tagen (3-455) und in der Kontrollgruppe bei 56 Tagen (5-317).

In der Interventionsgruppe wurden mehr mit der Studienmedikation assoziierte UE (84 % gegenüber 71,8 %) und UE der Grade 3 und 4 (60,7 % gegenüber 43,0 %) berichtet als in der Kontrollgruppe. Hinsichtlich Mortalität und SUE gab es keinen Unterschied zwischen den Studienarmen.

Tabelle 11: Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Zusammenfassung der UE Safety-Population, N=449	Interventions- gruppe n (%)	Kontroll- gruppe n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Mind. 1 UE in zeitlichem Zusammenhang mit der Studienmedikation	291 (97,0)	139 (93,3)	2,33 [0,92;5,85]	0,0814
Mind. 1 UE assoziiert mit der Studienmedikation	252 (84,0)	107 (71,8)	k.A.	k.A.
Mind. 1 SUE in zeitlichem Zusammenhang mit der Studienmedikation	153 (51,0)	75 (50,3)	1,03 [0,69;1,52]	0,9204
Mind. 1 SUE assoziiert mit der Studienmedikation	71 (23,7)	34 (22,8)	k.A.	k.A.
Mind. 1 UE CTC Grad 3 oder 4	234 (78,0)	113 (75,8)	1,13 [0,71;1,80]	0,6332

Zusammenfassung der UE Safety-Population, N=449	Interventions- gruppe n (%)	Kontroll- gruppe n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Mind. 1 UE CTC Grad 3 oder 4 assoziiert mit der Studienmedikation	182 (60,7)	64 (43,0)	k.A.	k.A.
Mind. 1 zum Absetzen der Studienmedikation führendes UE	29 (9,7)	8 (5,4)	1,89 [0,84;4,23]	0,1454
Patienten mit einem UE CTC Grad 5	37 (12,3)	22 (14,8)	k.A.	k.A.
Tod ≤ 30 d nach letzter Dosis Studien-AM	(12,7)	(14,1)	0,88 [0,50;1,57]	0,6595
Anzahl der Zyklen mit Studienmedikation, Median (min-max)	3,0 (1,0-16,0)	2,0 (1,0-12,0)	--	--
Mediane Dosisintensität (mg/Tag, min-max)	Pomalidomid: 2,8 (0,3-4,0) Dexamethason: 5,0 (0,7-17,3)	Dexamethason: 15,9 (4,8-32,0)	--	--
Behandlungsdauer (Wochen, min-max)	12,4 (0,4-65-0)	8,0 (0,7-45,3)	--	--

Abkürzungen: CTC: common toxicity criteria, HD-Dex: hoch-dosiertes Dexamethason, k.A.: keine Angabe, KI: Konfidenzintervall, LD-Dex: niedrig-dosiertes Dexamethason, N: Gesamtanzahl, n: Anzahl Ereignisse, OR: odds ratio, Pom: Pomalidomid, UE: unerwünschtes Ereignis, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Die häufigsten UE in der Interventionsgruppe waren Anämie (45,7 %), Neutropenie (45,3 %), Fatigue (28,3 %) Thrombozytopenie (27,0 %) und Pyrexie (21,0 %). In der Kontrollgruppe waren die häufigsten UE Anämie (42,3 %), Thrombozytopenie (26,8 %), Fatigue (24,2 %), Insomnie (20,8 %), Neutropenie (19,5 %) und Pyrexie (19,5 %).

Die häufigsten UE der Grade 3 und 4 waren in der Interventionsgruppe Neutropenie (41,7 %), Anämie (27,0 %) und Thrombozytopenie (20,7 %) und in der Kontrollgruppe Anämie (28,9 %), Thrombozytopenie (24,2 %) und Neutropenie (14,8 %).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, vor allem Neutropenie, traten häufiger in der Interventions- als in der Kontrollgruppe auf. Auch allgemeine Beschwerden und Infektionen sowie Obstipation, Dyspnoe, Husten, Hautausschlag und Pruritus waren häufiger in der Interventionsgruppe. Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie Insomnie wurden häufiger in der Kontrollgruppe berichtet (Tabelle 12).

Tabelle 12: Nebenwirkungen alle Grade und CTC Grade 3 oder 4 nach MedDRA

UE, Safety-Population, N=449 System Organ Class	Alle Grade		CTC Grad 3 oder 4	
	Interventions- gruppe n (%)	Kontroll- gruppe n (%)	Interventions- gruppe n (%)	Kontroll- gruppe n (%)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>209 (69,7)</b>	<b>85 (57,0)</b>	<b>176 (58,7)</b>	<b>68 (45,6)</b>
Anämie <sup>1)</sup>	137 (45,7)	63 (42,3)	81 (27,0)	43 (28,9)
Neutropenie <sup>2)</sup>	136 (45,3)	29 (19,5)	125 (41,7)	22 (14,8)
Thrombozytopenie	81 (27,0)	40 (26,8)	62 (20,7)	36 (24,2)
<b>Leukopenie<sup>3)</sup></b>	<b>37 (12,3)</b>	<b>8 (5,4)</b>	<b>26 (8,7)</b>	<b>5 (3,4)</b>
<b>Febrile Neutropenie<sup>4)</sup></b>	<b>20 (6,7)</b>	<b>0</b>	<b>20 (6,7)</b>	<b>0</b>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>192 (64,0)</b>	<b>82 (55,0)</b>	<b>52 (17,3)</b>	<b>28 (18,8)</b>
Fatigue	85 (28,3)	36 (24,2)	14 (4,7)	7 (4,7)
Pyrexie	63 (21,0)	29 (19,5)	9 (3,0)	4 (2,7)
Asthenie <sup>5)</sup>	41 (13,7)	24 (16,1)	10 (3,3)	9 (6,0)
Peripheres Ödem	39 (13,0)	16 (10,7)	4 (1,3)	3 (2,0)
Allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit <sup>6)</sup>	27 (9,0)	14 (9,4)	16 (5,3)	10 (6,7)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen<sup>7)</sup></b>	<b>165 (55,0)</b>	<b>72 (48,3)</b>	<b>72 (24,0)</b>	<b>34 (22,8)</b>
Pneumonie <sup>8)</sup>	32 (10,7)	14 (9,4)	27 (9,0)	11 (7,4)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>157 (52,3)</b>	<b>55 (36,9)</b>	<b>19 (6,3)</b>	<b>10 (6,7)</b>
Obstipation	58 (19,3)	18 (12,1)	5 (1,7)	0
Diarrhoe	55 (18,3)	24 (16,1)	3 (1,0)	2 (1,3)
Übelkeit	35 (11,7)	13 (8,7)	2 (0,7)	2 (1,3)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	<b>130 (43,3)</b>	<b>72 (48,3)</b>	<b>39 (13,0)</b>	<b>25 (16,8)</b>
Rückenschmerzen	44 (14,7)	20 (13,4)	11 (3,7)	5 (3,4)
Knochenschmerzen <sup>9)</sup>	44 (14,7)	15 (10,1)	19 (6,3)	4 (2,7)
Muskelkrämpfe	30 (10,0)	9 (6,0)	1 (0,3)	1 (0,7)
Muskelschwäche <sup>10)</sup>	8 (2,7)	16 (10,7)	3 (1,0)	4 (2,7)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>125 (41,7)</b>	<b>38 (25,5)</b>	<b>29 (9,7)</b>	<b>11 (7,4)</b>
Dyspnoe	50 (16,7)	17 (11,4)	14 (4,7)	7 (4,7)
Husten	45 (15,0)	12 (8,1)	1 (0,3)	0

UE, Safety-Population, N=449 System Organ Class	Alle Grade		CTC Grad 3 oder 4	
	Interventions- gruppe n (%)	Kontroll- gruppe n (%)	Interventions- gruppe n (%)	Kontroll- gruppe n (%)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>99 (33,0)</b>	<b>45 (30,2)</b>	<b>22 (7,3)</b>	<b>15 (10,1)</b>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>95 (31,7)</b>	<b>60 (40,3)</b>	<b>48 (16,0)</b>	<b>29 (19,5)</b>
Verminderter Appetit	30 (10,0)	11 (7,4)	2 (0,7)	2 (1,3)
Hyperkalzämie <sup>11)</sup>	19 (6,3)	16 (10,7)	11 (3,7)	8 (5,4)
Hyperglykämie <sup>12)</sup>	15 (5,0)	12 (8,1)	9 (3,0)	10 (6,7)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>73 (24,3)</b>	<b>22 (14,8)</b>	<b>8 (2,7)</b>	<b>1 (0,7)</b>
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>67 (22,3)</b>	<b>50 (33,6)</b>	<b>12 (4,0)</b>	<b>10 (6,7)</b>
Insomnie	24 (8,0)	31 (20,8)	1 (0,3)	4 (2,7)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>43 (14,3)</b>	<b>18 (12,1)</b>	<b>19 (6,3)</b>	<b>6 (4,0)</b>
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>39 (13,0)</b>	<b>19 (12,8)</b>	<b>12 (4,0)</b>	<b>7 (4,7)</b>

Datenstand: 7. September 2012. Fett: system organ class. Nicht fett: preferred terms. Es wurden Preferred Terms dargestellt, sofern in mindestens einem Studienarm mindestens 10 % der Patienten ein entsprechendes UE oder mindestens 5 % der Patienten ein UE des Grades 3 oder 4 aufwiesen

<sup>1)</sup> OR 0,912 [0,589-1,411];  $p=0,7368$  für den Vergleich von UE der Grade  $\frac{3}{4}$  Pom+LD-Dex vs. HD-Dex

<sup>2)</sup> OR 4,123 [2,482-6,849];  $p<0,0001$  für den Vergleich von UE der Grade  $\frac{3}{4}$  Pom+LD-Dex vs. HD-Dex

<sup>3)</sup> OR 2,732 [1,027-7,266];  $p=0,0465$  für den Vergleich von UE der Grade  $\frac{3}{4}$  Pom+LD-Dex vs. HD-Dex

<sup>4)</sup> OR n. a.;  $p=0,0004$  für den Vergleich von UE der Grade  $\frac{3}{4}$  Pom+LD-Dex vs. HD-Dex

<sup>5)</sup> OR 0,536 [0,213-1,350];  $p=0,2141$  für den Vergleich von UE der Grade  $\frac{3}{4}$  Pom+LD-Dex vs. HD-Dex

<sup>6)</sup> OR 0,783 [0,346-1,770];  $p=0,5293$  für den Vergleich von UE der Grade  $\frac{3}{4}$  Pom+LD-Dex vs. HD-Dex

<sup>7)</sup> OR 1,068 [0,671-1,701];  $p=0,8144$  für den Vergleich von UE der Grade  $\frac{3}{4}$  Pom+LD-Dex vs. HD-Dex

<sup>8)</sup> OR 1,241 [0,598-2,575];  $p=0,719$  für den Vergleich von UE der Grade  $\frac{3}{4}$  Pom+LD-Dex vs. HD-Dex

<sup>9)</sup> OR 2,451 [0,819-7,338];  $p=0,1148$  für den Vergleich von UE der Grade  $\frac{3}{4}$  Pom+LD-Dex vs. HD-Dex

<sup>10)</sup> OR 0,366 [0,081-1,657];  $p=0,2274$  für den Vergleich von UE der Grade  $\frac{3}{4}$  Pom+LD-Dex vs. HD-Dex

<sup>11)</sup> OR 0,671 [0,264-1,705];  $p=0,4569$  für den Vergleich von UE der Grade  $\frac{3}{4}$  Pom+LD-Dex vs. HD-Dex

<sup>12)</sup> OR 0,430 [0,171-1,082];  $p=0,0814$  für den Vergleich von UE der Grade  $\frac{3}{4}$  Pom+LD-Dex vs. HD-Dex

Abkürzungen: CTC: common toxicity criteria, HD-Dex: hoch-dosiertes Dexamethason, LD-Dex: niedrig-dosiertes Dexamethason, N: Gesamtanzahl, n: Anzahl Ereignisse, OR: odds ratio, Pom: Pomalidomid, UE: unerwünschtes Ereignis

In beiden Armen entwickelten bis zum 7. September 2012 0,7 % der Studienteilnehmer mindestens ein sekundäres Primärmalignom. Die beobachteten sekundären Primärmalignome waren nicht-invasive Basalzellkarzinome der Haut. Invasive solide oder hämatologische Neoplasien wurden nicht beobachtet.

Die häufigsten UE, die mit der Gabe von Pomalidomid in Verbindung gebracht wurden, waren Neutropenie (38,7 %), Anämie (22,7 %) und Thrombozytopenie (18,7 %) und die häufigsten UE, die mit der Gabe von Dexamethason in Verbindung standen, waren in der Interventionsgruppe Fatigue (10 %), peripheres Ödem (5,3 %) und Asthenie (5 %) und in der Kontrollgruppe Insomnie (17,4 %), Fatigue (14,8 %) und Asthenie (9,4 %).

Die häufigsten SUE waren in der Interventionsgruppe Pneumonie (9,3 %), eine generelle Verschlechterung des Gesundheitszustandes (7,3 %) und Pyrexie (5,7 %), in der Kontrollgruppe

Pneumonie (8,7 %), eine generelle Verschlechterung des Gesundheitszustandes (7,4 %) und Anämie (4,7 %).

Auf Grundlage der typischerweise für das Krankheitsbild relevanten UE und der aufgrund des Wirkmechanismus von Pomalidomid erwarteten und bei vergleichbaren Immunmodulatoren bekannten Nebenwirkungen, stellte der pU UE von besonderem Interesse dar (vgl. Tabelle 13).

Bei Patienten der Interventionsgruppe wurden signifikant häufiger Neutropenien, Leukopenien, febrile Neutropenien und hämatopoetische Leukopenien der Grade 3 und 4 beobachtet. Darüber hinaus gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bezogen auf CTC Grad 3 oder 4 UE zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.

Die Häufigkeit eines UE des Grades 5 unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen nicht wesentlich. In der Interventionsgruppe hatten 37 Patienten (12,3 %) ein UE des Grades 5 versus 22 Patienten (14,8 %) in der Kontrollgruppe. Grad 5 Infektionen waren in der Interventionsgruppe seltener als in der Kontrollgruppe (2,3 % versus 7,4 %). Drei Patienten der Interventionsgruppe (1 %) und kein Patient der Kontrollgruppe hatten ein tödliches Nierenversagen. Alle anderen Grad 5 UEs traten ein bis zweimal pro Behandlungsarm auf.

*Tabelle 13: UE von besonderem Interesse*

UE von besonderem Interesse	Alle Grade		CTC Grad 3 oder 4		
	Interventionsgruppe n (%)	Kontrollgruppe n (%)	Interventionsgruppe n (%)	Kontrollgruppe n (%)	OR (95 %-KI)
Hämatopoetische Leukopenie	154 (51,3)	30 (20,1)	143 (47,7)	23 (15,4)	4,989 [3,030;8,216]
Hämatopoetische Thrombopenie	90 (30,0)	43 (28,9)	69 (23,0)	38 (25,5)	0,873 [0,553;1,377]
Akutes Nierenversagen	39 (13,0)	20 (13,4)	21 (7,0)	8 (5,4)	1,326 [0,573;3,070]
Hyperglykämie / neuer Diabetes mellitus	48 (16,0)	33 (22,1)	16 (5,3)	12 (8,1)	0,643 [0,296;1,397]
Kardiale Arrhythmie	43 (14,3)	14 (9,4)	11 (3,7)	6 (4,0)	0,907 [0,329;2,502]
Hämorrhagie	49 (16,3)	32 (21,5)	8 (2,7)	7 (4,7)	0,556 [0,198;1,563]
Hämodynamisches Ödem, Erguss und Hypervolämie	48 (16,0)	23 (15,4)	6 (2,0)	5 (3,4)	0,588 [0,176;1,958]
Venöses thromboembolisches Ereignis	10 (3,3)	3 (2,0)	4 (1,3)	0	-
Depression und Suizid / Selbstverletzung	21 (7,0)	12 (8,1)	3 (1,0)	4 (2,7)	0,366 [0,081;1,657]
Periphere Neuropathie	37 (12,3)	16 (10,7)	3 (1,0)	2 (1,3)	0,742 [0,123;4,491]

UE von besonderem Interesse	Alle Grade		CTC Grad 3 oder 4		
	Interventionsgruppe n (%)	Kontrollgruppe n (%)	Interventionsgruppe n (%)	Kontrollgruppe n (%)	OR (95 %-KI)
Arteriell-thromboembolisches Ereignis	3 (1,0)	1 (0,7)	2 (0,7)	1 (0,7)	0,993 [0,089;11,04]
Hämatopoetische Zytopenie bei > 1 Blutzelltyp	3 (1,0)	2 (1,3)	2 (0,7)	2 (1,3)	0,493 [0,069-3,537]
Unspezifisches gefäßassoziiertes arterielles und venöses thromboembolisches Ereignis	3 (1,0)	2 (1,3)	1 (0,3)	1 (0,7)	0,495 [0,031;7,969]
Linsenstörung	9 (3,0)	10 (6,7)	1 (0,3)	0	-

Abkürzungen: CTC: common toxicity criteria, HD-Dex: hoch-dosiertes Dexamethason, KI: Konfidenzintervall, LD-Dex: niedrig-dosiertes Dexamethason, N: Gesamtanzahl, n: Anzahl Ereignisse, n.v.: nicht verfügbar, OR: odds ratio, Pom: Pomalidomid, UE: unerwünschtes Ereignis

Um die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in die Bewertung mit einzubeziehen, berechnete der pU für einige UE die Inzidenzraten. Hierbei wurden alle UE mit CTC Grad 3 oder 4 ausgewählt, die laut Studienbericht der MM-003 „merklich häufiger“ in einem der beiden Behandlungsarme auftraten. Zusätzlich wurden Fatigue und Nierenversagen analysiert, die für die Indikation als relevant bezeichnet wurden. Der pU berechnete die Inzidenzrate als Quotient aus der Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen UE geteilt durch die gesamte Beobachtungsdauer im jeweiligen Behandlungsarm. Hierbei ging für Patienten mit dem jeweiligen UE nur die Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses in die Beobachtungszeit ein. Die Ergebnisse sind Tabelle 14 zu entnehmen. Nach Adjustierung für unterschiedliche Beobachtungsdauern blieben Neutropenie, febrile Neutropenie und Knochenschmerzen mit höherer Inzidenz in der Interventionsgruppe. Für Asthenie, Fatigue, Hyperglykämie, Infektionen und Myopathie war die Inzidenz in der Kontrollgruppe höher.

Tabelle 14: Inzidenzraten für ausgewählte UE (adjustiert nach Beobachtungszeit)

UE	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe		
	N	Beobachtungszeit (Jahre)	Inzidenzrate [95 %-KI]	N	Beobachtungszeit (Jahre)	Inzidenzrate [95 %-KI]
<b>Asthenie</b>	10	102,7	9,74 [5,24;18,10]	9	33,4	26,96 [14,03;51,82]
<b>Fatigue</b>	14	103,0	13,60 [8,05;22,96]	7	34,0	20,60 [9,82;43,21]
<b>Febrile Neutropenie</b>	20	98,1	20,39 [13,16;31,61]	0	34,9	0 [n.b.;n.b.]
<b>Hyperglykämie</b>	9	103,0	8,74 [4,55;16,79]	10	33,7	29,71 [15,98;55,21]

UE	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe		
	N	Beobachtungszeit (Jahre)	Inzidenzrate [95 %-KI]	N	Beobachtungszeit (Jahre)	Inzidenzrate [95 %-KI]
<b>Infektionen</b>	72	87,9	81,95 [65,05;103,24]	34	30,8	110,34 [78,84;154,42]
<b>Knochen-schmerzen</b>	19	99,8	19,03 [12,14;29,84]	4	34,2	11,69 [4,39;31,16]
<b>Myopathie</b>	0	105,1	0 [n.b.;n.b.]	5	33,6	14,89 [6,20;35,77]
<b>Nieren-versagen</b>	17	103,4	16,44 [10,22;26,44]	6	34,6	17,34 [7,79;38,59]
<b>Neutropenie</b>	125	66,1	189,10 [158,69;225,33]	22	31,3	70,31 [46,30;106,79]

## 2.7. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU

Der pU leitet aus den Ergebnissen der Phase-III-Studie einen erheblichen Zusatznutzen ab. Er begründet diese Einschätzung mit

- dem signifikant verlängerten Gesamtüberleben, insbesondere vor dem Hintergrund, dass es sich um massiv vorbehandelte Patienten handelt;
- dem signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben und der Zeit bis zur Progression, insbesondere vor dem Hintergrund, dass es sich um massiv vorbehandelte Patienten handelt;
- dem signifikant höheren Ansprechen;
- der signifikant erhöhten körperlichen Funktionsfähigkeit (ECOG-PS) sowie den nicht signifikant verbesserten Knochenschmerzen;
- dem Fehlen eines zusätzlichen Schadenspotentials, basierend auf der Auswertung der Nebenwirkungen sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.



### 3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

#### 3.1. Design und Methodik der Studie

Bei der Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Pomalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason (Interventionsgruppe) versus hochdosiertem Dexamethason (Kontrollgruppe) bei Patienten mit rezidivierten oder refraktären multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. Randomisierung und Fallzahlplanung sind im Studienprotokoll beschrieben. Die Auswertungen zur Wirksamkeit erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Die mediane Beobachtungszeit betrug 18 Wochen.

Die in der Studie untersuchte Patientenpopulation entspricht der gemäß Fachinformation zugelassenen Zielpopulation. Die Interventionsgruppe erhielt Pomalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason, die Kontrollgruppe erhielt ebenfalls Dexamethason, allerdings in einer höheren Dosierung. Dies ist eine Änderung des ursprünglich geplanten Studiendesigns, das eine verblindete, placebokontrollierte Studie mit Pomalidomid + niedrigdosiertem Dexamethason versus Placebo + niedrigdosiertes Dexamethason vorsah. Der pU begründet die Wahl von hochdosiertem Dexamethason als Komparator damit, dass hochdosiertes Dexamethason in früheren Studien zu multiplen Myelom als Vergleich benutzt wurde und Ansprechraten von 18-27 % gezeigt hat, wohingegen es keine Daten zum Ansprechen bei niedrigdosiertem Dexamethason gibt. Die EMA hält die Wahl des Komparators für akzeptabel. In der Interventionsgruppe wurde Pomalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason gegeben. Niedrigdosiertes Dexamethason wurde als Kombination gewählt, weil damit in der Phase-II-Studie des pU zu Pomalidomid eine längeres PFS beobachtet wurde, als mit der Pomalidomid-Monotherapie. Der Verzicht auf die generelle Verblindung in dem geänderten Studiendesign wird vom pU nicht diskutiert. Der primäre Endpunkt PFS wird allerdings verblindet beurteilt.

Patienten der Kontrollgruppe hatten die Möglichkeit nach einer Progression der Erkrankung Pomalidomid als Monotherapie zu erhalten. Diese Möglichkeit wird mit ethischen Überlegungen begründet, da für diese Patientenpopulation kaum Therapiealternativen bestehen und Pomalidomid in den Phase-II-Studien bereits Hinweise auf Wirksamkeit gezeigt hat. Bis zum Zeitpunkt des Daten Cut-Off hatten 29 % der Patienten der Kontrollgruppe von der Möglichkeit eines Wechsels Gebrauch gemacht, was für den Endpunkt Gesamtüberleben zu einer Verzerrung der Ergebnisse führt (s.u.).

Aufgrund des Designs und der Methodik wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen. Auch die EMA hält das Studiendesign für angemessen, um einen Nutzen von der Kombination von Pomalidomid + Dexamethason versus Dexamethason zu zeigen: „The phase 3 study CC-4047-MM-003 was adequately designed to demonstrate the efficacy of pomalidomide in combination with low dose dexamethasone against an appropriate comparator (HD-Dex) in the proposed RRMM target population“ (EMA, 2013).



## 3.2. Endpunkte und Effekte

### Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben, definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Tod oder zur Progression der Erkrankung. Progression wurde definiert auf Basis der Kriterien der International Myeloma Working Group. Bei den Kriterien der Krankheitsprogression handelt es sich um nicht validierte Surrogatparameter. Ob eine Krankheitsprogression vorlag wurde verblindet von einer unabhängigen Auswertungsstelle bestimmt, die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die Möglichkeit eines Wechsels von Patienten der Kontrollgruppe zu einer Therapie mit Pomalidomid, spielt für die Beurteilung des PFS keine Rolle, da ein solcher Wechsel erst nach Krankheitsprogression vorgesehen war. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird daher als niedrig eingeschätzt.

Das PFS lag zum Zeitpunkt des Daten Cut-Off in der Interventionsgruppe bei 15,7 Wochen, in der Kontrollgruppe bei 8,0 Wochen (HR 0,45, 95 %-KI: 0,35;0,59,  $P < 0,001$ ). Es wurden Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, ECOG-Status, Krankheitsstatus und verschiedenen prognostisch relevanten Laborparametern vorgenommen. Auch in den Subgruppenanalysen zeigt sich der Vorteil der Interventionsgruppe hinsichtlich des PFS. Das Hauptergebnis wird insofern durch diese Auswertungen bestätigt.

### Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde definiert als Zeitspanne vom Start der Studienbehandlung bis zum Zeitpunkt des Todes, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Patienten der Kontrollgruppe hatten die Möglichkeit, bei Krankheitsprogression eine Behandlung mit Pomalidomid zu erhalten. Der pU begründet dies mit ethischen Bedenken aufgrund der mangelnden therapeutischen Alternativen dieser Patientengruppe. Bis zum Zeitpunkt des Daten Cut-Off am 07. September 2012 hatten 29 % der Patienten der Kontrollgruppe von der Möglichkeit Gebrauch gemacht. Zum Zeitpunkt der finalen Auswertung für den Endpunkt Gesamtüberleben erhielten 50 % der Patienten der Kontrollgruppe Pomalidomid. Dieser Cross-Over kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt führen, das Verzerrungspotential ist hoch.

Die mediane Beobachtungszeit lag bei 19 Wochen in der Interventionsgruppe und 16 Wochen in der Kontrollgruppe. In der Interventionsgruppe waren 75 %, in der Kontrollgruppe 62 % der Beobachtungen zensiert. Das mediane Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier wurde in der Interventionsgruppe zum Zeitpunkt des Daten Cut-Off am 07. September 2012 für diese Interimsanalyse nicht erreicht. Das untere Ende des 95 %-Konfidenzintervalls lag bei 48,1 Wochen. Der Median in der Kontrollgruppe lag bei 34,0 Wochen, der Unterschied ist statistisch signifikant (HR 0,53; 95 %-KI: 0,37;0,74,  $P < 0,001$ ). Auch in den Subgruppenanalysen zeigt sich eine Risikoreduktion für Patienten der Interventionsgruppe im Vergleich mit Patienten der Kontrollgruppe.

Da zum Zeitpunkt des Daten Cut-Off ein großer Teil der Patienten der Kontrollgruppe (29 %) mit Pomalidomid behandelt wurden, ist dieses Ergebnis eine konservative Schätzung der wahren

Risikoreduktion zuungunsten von Pomalidomid. Der Überlebensvorteil bleibt zum Zeitpunkt der finalen Auswertung für den Endpunkt Gesamtüberleben bestehen. Zu diesem Zeitpunkt wurden 50 % der Patienten der Kontrollgruppe mit Pomalidomid behandelt. Der pU berichtet zudem die Ergebnisse von für den Cross-Over adjustierten Auswertungen für den Zeitpunkt des Daten Cut-Off sowie die finale Auswertung zum Überleben. Beide Auswertungen bestätigen den Überlebensvorteil von Patienten der Interventionsgruppe. Die Risikoreduktion ist in den adjustierten Auswertungen höher als in den nicht-adjustierten Auswertungen, allerdings ist der Effekt für den Zeitpunkt der finalen Analyse nicht signifikant (HR: 0,45, 95 %-KI: 0,33;1,00; kein P-Wert angegeben). Eine mögliche Erklärung für das nicht-signifikante Ergebnis ist nach Ansicht des pU die höhere Unsicherheit (das breitere Konfidenzintervall) der Analyse aufgrund des hohen Cross-Over.

### **Klinisches Ansprechen**

Unter dem Aspekt des klinischen Ansprechens berichtet der pU Ergebnisse für zwei patientenrelevante Endpunkte: die Veränderung von Knochenschmerzen und der körperlichen Funktionsfähigkeit. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip, eine Verblindung wurde nicht vorgenommen. Der Anteil fehlender Werte lag bei 37 % (Knochenschmerzen) bzw. 20 % (ECOG-PS). Das Verzerrungspotential für beide Endpunkte ist als hoch einzustufen.

Knochenschmerzen wurden erfasst mit der entsprechenden Frage des EORTC Multiple Myeloma Module (QLQ-MY20) mit den Antwortkategorien „Keine“, „Wenig“, „Moderat“ und „Stark“. Berichtet wurde der Anteil der Patienten, bei denen es zu einer Verbesserung der Knochenschmerzen um mindestens eine Kategorie kam. Es werden keine Angaben zu Schwellenwerten für die Beurteilung der klinischen Relevanz gemacht. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe hinsichtlich einer Verbesserung der Knochenschmerzen.

Die körperliche Funktionsfähigkeit wurde erfasst mit dem ECOG-PS-Fragebogen. Dabei handelt es sich um ein etabliertes Instrument mit dem die körperliche Funktionsfähigkeit in sechs Abstufungen erfasst wird. Der ECOG-PS ist weder für die Beurteilung von Interventionen validiert noch ist eine Minimal Important Difference für diesen Fragebogen validiert, eine Beurteilung von Therapieeffekten aufgrund Veränderungen von ECOG-Werten ist somit problematisch. Eine Verbesserung der ECOG-PS-Werte wurde von signifikant mehr Patienten in der Interventions- als von Patienten in der Kontrollgruppe berichtet.

### **Lebensqualität**

Die Lebensqualität wurde erfasst mit dem EORTC-QLQ-30 für Krebspatienten, dem EORTC-QLQ-MY20 für Patienten mit multiplem Myelom und dem generischen EQ-5D. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip, eine Verblindung wurde nicht vorgenommen. Das Verzerrungspotential ist als hoch einzustufen. Nach Angaben des pU liegen für die o.g. Fragebögen keine etablierten Schwellenwerte für klinisch relevante Unterschiede vor. Der pU berichtet Ergebnisse für die Veränderung der Lebensqualität (Verbesserung/Verschlechterung). Überwiegend zeigt

sich kein Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe bezüglich der Lebensqualität. Lediglich zwei der 15 Subskalen des EORTC-QLQ-30 weisen signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen auf: die Skala „physische Funktion“ zugunsten der Interventionsgruppe und die Skala „Übelkeit und Erbrechen“ zugunsten der Kontrollgruppe. Insofern ist aus den Ergebnissen zur Lebensqualität weder ein Vorteil der Intervention noch ein Nachteil im Sinne eines höheren Schadenspotentials ablesbar.

### **Unerwünschte Ereignisse**

In der zulassungsrelevanten Studie waren die Häufigkeiten der UE im Allgemeinen zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Die häufigsten UE in der Interventionsgruppe waren Anämie, Neutropenie, Fatigue, Thrombozytopenie und Pyrexie. In der Kontrollgruppe waren die häufigsten UE Anämie, Thrombozytopenie, Fatigue, Insomnie, Neutropenie, und Pyrexie. Die UE traten tendenziell häufiger zu Beginn der Behandlung auf.

UE von besonderem Interesse waren Infektionen, hämatopoetische Leukopenie, hämatopoetische Thrombopenie, akutes Nierenversagen, Hyperglykämie/neuer Diabetes mellitus, kardiale Arrhythmie, Hämorrhagie, hämodynamisches Ödem, Erguss und Hypervolämie, venöses thromboembolisches Ereignis, Depression und Suizid/Selbstverletzung, periphere Neuropathie, arterielles thromboembolisches Ereignis, hämatopoetische Zytopenie bei > 1 Blutzelltyp, unspezifisches gefäßassoziiertes arterielles und venöses thromboembolisches Ereignis und Linsenstörung. Die Auswahl dieser UE beruht auf den klinischen Erfahrungen mit UE bei Thalidomid und Lemalidomid. Für UE von besonderem Interesse mit CTC Grad 3 oder 4, präsentierte der pU im Dossier odds ratios. Bei Patienten der Interventionsgruppe wurden signifikant häufiger Neutropenien, Leukopenien, febrile Neutropenien und hämatopoetische Leukopenien der Grade 3 und 4 beobachtet. Darüber hinaus gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bezogen auf CTC Grad 3 oder 4 UE zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.

Patienten in der Interventionsgruppe hatten im Median eine um drei Wochen längere Behandlungsdauer als Patienten der Kontrollgruppe. Um die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in die Bewertung mit einzubeziehen, berechnete der pU für einige UE mit CTC Grad 3 oder 4 die Inzidenzraten. Dieses Maß ist allerdings nur sinnvoll, wenn das Risiko ein Ereignis zu erleiden, über die gesamte Beobachtungsdauer ähnlich ist, was bei den ausgewählten Nebenwirkungen nicht der Fall ist. Die Auswahl der UE basiert nach Angaben des pU auf der Häufigkeit („merklich häufiger“) in einem der beiden Behandlungsarme und der klinischen Relevanz in dieser Indikation (ausgewählt wurden Fatigue und Nierenversagen). Eine detailliertere Begründung der Auswahl wird nicht genannt. Unterschiede in der Inzidenz anderer UE aller Grade, die sich zwischen den Behandlungsarmen unterschieden, wie allgemeine Beschwerden am Verabreichungsort, Obstipation, Dyspnoe, Husten, Hautausschlag oder die Inzidenzraten für UE von besonderem Interesse, wurden nicht berechnet.

Im EPAR wird darauf hingewiesen, dass die längere Behandlungsdauer in der Interventionsgruppe möglicherweise auf eine bessere Relation von Wirksamkeit und Tolerabilität in der Interventionsgruppe hindeuten könnte. Im EPAR wird das Sicherheitsprofil von Pomalidomid plus Dexamethason als vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil anderer Arzneimittel der gleichen

Klasse beschrieben. Im Vergleich zu Thalidomid sei das Risiko für Neuropathie und im Vergleich zu Lenalidomid das Risiko für Thromboembolie geringer.

### 3.3. Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob sich unter Pomalidomid ein positiver Effekt bei hohem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. negativer Effekt bei hohem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte. Bei den Nebenwirkungen werden die absoluten Häufigkeiten in der Interventionsgruppe dargestellt.

Tabelle 15: Studienergebnisse

Kategorie	Ergebnis
<b>Gesamtüberleben</b>	
Gesamtüberleben	↑
<b>Morbidität</b>	
Progressionsfreies Überleben	↑↑
Knochenschmerzen	↔
ECOG-PS	↑
<b>Lebensqualität</b>	
EORTC QLQ-30	↔
EORTC QLQ-MY20	↔
EQ 5D	↔
<b>Nebenwirkungen</b>	
Mindestens ein UE (IG/KG) <sup>1)</sup>	97 % / 93 %
Mindestens ein SUE (IG/KG) <sup>1)</sup>	51 % / 50 %
Mindestens ein UE CTC Grad 3 oder 4 (IG/KG) <sup>1)</sup>	78 % / 76 %
Abbruch aufgrund von UE (IG/KG) <sup>1)</sup>	10 % / 5 %

<sup>1)</sup> Interventionsgruppe/Kontrollgruppe

#### **4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Seitens der EMA werden im EPAR Teratogenität, Neutropenie, Infektionen, Thrombozytopenie, Hämorrhagie, periphere Neuropathie, thromboembolische Ereignisse und sekundäre Primär-malignome als unerwünschte Ereignisse von besonderer Bedeutung in Verbindung mit der Behandlung mit Pomalidomid bzw. Arzneimitteln mit ähnlichem Wirkmechanismus (Thalidomid, Lenalidomid) adressiert. Die Patienten sind über die genannten Risiken 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. Zur Vermeidung des Teratogenitätsrisikos müssen die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms für alle gebärfähigen Patientinnen erfüllt sein.

Die Therapie muss von einem in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

## Referenzen

**Celgene Corporation.** Pomalidomide. Clinical study report CC-4047-MM-003. 2013

**Celgene GmbH.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Pomalidomid. 2013

**Committee for Medical Products for Human Use (CHMP).** European Public Assessment Report (EPAR), Pomalidomide Celgene. Stand Mai 2013. London EMA, 2013.

**Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al.** International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006, 20 (9): 1467-73.

**Robins JM und Tsiatis AA.** Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. *Commun. Statist.-Theory Meth* 1991, 20 (8), 2609-31.