

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Tel.: 030 27876089-0

Fax: 030 27876089-18

info@dgho.de

25. Januar 2016

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V

Panobinostat

veröffentlicht am 4. Januar 2016

Vorgangsnummer 2015-10-01-D-180

IQWiG Bericht Nr. 349

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Panobinostat (Farydak®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die Frühe Nutzenbewertung von Panobinostat (Farydak®) wird im Rahmen seines Status als Medikament zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) durchgeführt. Panobinostat ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zugelassen für Patienten mit progredientem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine

Geschäftsführender Vorsitzender Vorsitzender Mitglied im Vorstand Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer Prof. Dr. med. Michael Hallek Prof. Dr. med. Diana Lüftner Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397

Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754

IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF

info@dgho.de • www.dgho.de

immunmodulatorische Substanz (Lenalidomid, Thalidomid), erhalten haben. Der pharmazeutische Unternehmer sieht in den Studiendaten für Panobinostat einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der Bericht des G-BA beschreibt entweder keine Unterschiede gegenüber der Kontrollgruppe in den von ihm akzeptierten Endpunkten oder negative Effekte mit hohem bzw. unklarem Verzerrungspotenzial. Unsere Anmerkungen sind:

- Die Nutzenbewertung beruht auf einer Subpopulation aus der zugrundeliegenden Studie PANORAMA-1. 147 Patienten waren zulassungskonform mit Bortezomib und Thalidomid bzw. Lenalidomid vorbehandelt.
- In dieser Subpopulation führt Panobinostat zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit. Die progressionsfreie Überlebenszeit wird fast verdreifacht.
- Die Gesamtüberlebenszeit wird nicht signifikant verlängert. Dieser fehlende Effekt ist nicht durch Switching (Crossover) erklärbar.
- Die häufigsten Nebenwirkungen im Grad 3/4 sind Diarrhoe und Übelkeit/Erbrechen. Sie haben einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität.

Angesichts der weiteren neuen Arzneimittel ist die Position von Panobinostat im Therapiealgorithmus von Patienten mit Multiplem Myelom noch unklar.

2. Einleitung

Das Multiple Myelom ist eine durch monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark charakterisierte, nach WHO-Kriterien den B-Zell-Lymphomen zugehörige, maligne Erkrankung. Das klinische Bild wird bestimmt durch die vermehrte Produktion kompletter oder inkompletter monoklonaler Immunglobuline, durch die Verdrängung der normalen Blutbildung im Knochenmark und durch Destruktion der Knochen.

Jährlich erkranken in Deutschland etwa 3.000 Männer und etwa 2.700 Frauen neu an einem Multiplen Myelom (ICD10-C90). Das Multiple Myelom ist somit nach Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphomen die dritthäufigste hämatologische Neoplasie und für ca. 1% aller Krebserkrankungen in Deutschland verantwortlich. Es besteht eine altersabhängige, geschlechtsspezifische und ethnische Variabilität. Die Erkrankungshäufigkeit steigt ab dem Alter von 50 Jahren signifikant an, Erkrankungen vor dem 35. Lebensjahr sind selten. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 71 Jahre bei Männern und 73 Jahre bei Frauen.

3. Stand des Wissens

Eine Therapie ist bei Patienten mit symptomatischem Multiplem Myelom gemäß den Kriterien der *International Myeloma Working Group (IMWG)* indiziert [2]. Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen [1]. Langfristiges Ziel ist eine Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität. Das Ziel der Heilung wird in fortgeschrittenen Krankheitsstadien bisher nur bei wenigen Patienten durch eine allogene Stammzelltransplantation erreicht.

Die Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom hat sich vor gut 10 Jahren durch die Einführung des Proteasom-Inhibitors Bortezomib und der beiden immunmodulatorischen Substanzen Thalidomid und Lenalidomid grundlegend gewandelt. Inzwischen hat die EMA 6, die FDA 9 zielgerichtete Substanzen zugelassen, siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Neue Arzneimittel beim Multiplen Myelom

Substanzklasse	Arzneimittel	Zulassung	
		EMA	FDA
Proteasom-Inhibitoren	Bortezomib	X	X
	Carfilzomib	X	X
	Ixazomib		X
Immunmodulatoren	Lenalidomid	X	X
	Pomalidomid	X	X
	Thalidomid	X	X
HDAC-Inhibitoren	Panobinostat	X	X
Monoklonale Antikörper	Daratumumab		X
	Elotuzumab		X

Kombinationsregime mit diesen neuen Arzneimitteln sind in der Erstlinientherapie wirksamer als die bisherigen Anthrazyklin-haltigen Protokolle. Viele Fragen zur Dosierung, zu Zeitpunkt und Dauer, vor allem zur Auswahl der besten Kombinationen und zur Sequenztherapie sind noch offen.

Panobinostat gehört zu den Histon-Deacetylase-Inhibitoren. Diese zielgerichteten Substanzen hemmen das Zellwachstum durch Modulation der Acetylierung von Histonen und von Nicht-Histon-Proteinen. Das Potenzial von Histon-Deacetylase-Inhibitoren wurde in den letzten 15 Jahren bei sehr unterschiedlichen Tumorentitäten evaluiert. Als Einzelsubstanzen sind sie bei Patienten mit multiplen Myelom nur wenig wirksam, zeigen aber in präklinischen Modellen eine Synergie mit Bortezomib und Dexamethason. Daten aus Phase-III-Studien beim Multiplen Myelom sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Nicht-selektive Histon-Deacetylase-Inhibitoren bei Patienten mit fortgeschrittenem Multiplen Myelom, nach Vortherapie mit Bortezomib und Lenalidomid

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	≥PR ²	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)
Dimopoulos, 2013 [3]	1-3 Vortherapien	Bortezomib + Dexamethason	Bortezomib + Dexamethason + Vorinostat	637	41 vs 56 ⁶ p < 0,0001	6,8 vs 7,6 0,77 ⁷ p = 0,01	
San Miguel, 2014 [4]	1-3 Vortherapien	Bortezomib + Dexamethason	Bortezomib + Dexamethason + Panobinostat	768	54,6 vs 60,7 n. s.	8,1 vs 12,0 0,63 p < 0,0001	30,4 vs 33,6 n. s.
Richardson, 2015 [5]	Vortherapie mit	Bortezomib + Dexamethason	Bortezomib + Dexamethason	147	34,5 vs 58,9	4,7 vs 12,5 0,47	19,5 vs 26,1

	Bortezomib und Thalido- mid bzw. Lenalidomid		+ Panobinostat		p = 0,017	p = 0,0003	n. s.
--	---	--	-----------------------	--	------------------	-------------------	--------------

¹ N – Anzahl Patienten; ² PR – partielle Remission; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio für Neue Therapie**; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht; ⁹ n. s. – nicht signifikant;

4. Dossier und Bewertung von Panobinostat

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

In Verfahren zu Arzneimitteln im Orphan Drug Status wird vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Bei Patienten mit Multiplem Myelom und Rezidiv/Refraktarität nach Bortezomib und Lenalidomid können die behandelnden Ärzte heute wählen zwischen

- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Zulassung 8/2013)
- Carfilzomib als Monotherapie (Zulassung 12/2015)
- Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Zulassung 9/2015).

Bortezomib wird heute bei den meisten Patienten in einer frühen Therapiephase eingesetzt, entweder als Erst- oder als Zweitlinientherapie. Insbesondere auch die geringere Neurotoxizität bei subkutaner Applikation hat die Akzeptanz für den frühen Einsatz gesteigert.

4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung ist PANORAMA-1, eine internationale, randomisierte, offene, multi-zentrische Phase III Studie bei 786 Patienten im Rezidiv oder bei Refraktarität nach Therapie mit Bortezomib und Thalidomid bzw. Lenalidomid. Patienten wurden 1:1. Switching (Crossover) vom Kontroll- in den Panobinostat-Arm war im Protokoll nicht vorgesehen. Die Ergebnisse sind in Peer-Review-Journals publiziert [4, 5]

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation, war aber nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie. Panobinostat führte zu einer Verlängerung des Medians gegenüber dem Kontrollarm, aber nicht zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die Problematik des Endpunktes progressionsfreies Überleben hatten wir bereits in unserer ersten Stellungnahme zu Pomalidomid diskutiert [6]. Der Endpunkt progressionsfreies Überleben hat den Vorteil einer geringeren Beeinflussung durch spätere Störfaktoren wie Switching und/oder Postprogressionstherapien. Trigger für die Feststellung eines Progresses beim Multiplen Myelom ist vor allem Anstieg des Paraproteins nach den Kriterien der International Myeloma Working Group [2]. Klinisch kann dieser Progress asymptomatisch sein und führt nicht in jedem Fall zu einem Therapiewechsel. Dieser ist obligat bei klinisch rascher Progression mit Knochenschmerzen, Verschlechterung der Nie-

renfunktion und anderen Komplikationen. Das progressionsfreie Überleben wurde in der Gesamtstudie um 3,9 Monate, in der zulassungskonformen Subpopulation um 7,8 Monate statistisch signifikant verlängert.

Die Methodik zur quantitativen Analyse des Paraproteins wurde in den letzten Jahren verbessert. Das hat auch zu einer Anpassung in den internationalen Empfehlungen geführt. Dass dies in einem Amendment der Zulassungsstudie übernommen wurde, halten wir für richtig und eher für eine Stärke als für eine Schwäche der Studie.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Remissionsraten waren hoch bei etwa 60%. In der zulassungskonformen Subpopulation lag die Remissionsrate signifikant höher als im Kontrollarm, in der Gesamtstudie war der Unterschied nicht signifikant. Die deutlich niedrigere Remissionsrate in der zulassungskonformen Subpopulation der Patienten im Rezidiv nach Bortezomib reflektiert die zu erwartende Resistenz der Myelomzellen gegenüber dem Proteasom-Inhibitor.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-reported Outcome

Zur Erfassung der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden der EORTC QLQ30-, der krankheitsspezifische QLQ-MY20- und für die Neurotoxizität der FACT/GOG-NTX-Fragebogen eingesetzt. Eine separate Auswertung der zulassungskonformen Subpopulation liegt nicht vor. Die Rücklaufquote der Fragebögen in der Gesamtstudie lag initial bei 98%, sank zum Studienabschluss auf 27% im Panobinostat- und auf 35% im Kontroll-Arm. Zu Beginn der Therapie sanken die Gesamtscores der Lebensqualität im Panobinostat-Arm und blieben im weiteren Therapieverlauf unterhalb der Ergebnisse der Kontrollgruppe. Die Analyse der Subskalen zeigt Verschlechterungen vor allem in den Bereichen Fatigue, Appetitverlust und Diarrhoe. Dies entspricht dem Nebenwirkungsprofil von Panobinostat, siehe Kapitel 4. 3. 2. 4.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die wichtigsten Nebenwirkungen von Panobinostat im Grad 3/4, die häufiger als im Kontrollarm auftraten, sind Diarrhoe (25%), Fatigue (24%), Erbrechen (7%), Übelkeit (5%) und Appetitlosigkeit (3%), hämatologisch: Anämie (45,7%), Neutropenie (45,3%) und Thrombozytopenie (27,0%). Die Rate von Therapieabbrüchen im Panobinostat-Arm der Studie PANORAMA-1 aufgrund von Nebenwirkungen war mit 24% deutlich höher als im Kontrollarm mit 12%.

Bei den Nebenwirkungen der Kombinationstherapie mit Bortezomib ist darauf hinzuweisen, dass Bortezomib in dieser Zulassungsstudie noch intravenös appliziert wurde. Inzwischen wissen wir, dass die subkutane Injektion diese belastende Nebenwirkung signifikant vermindert.

4. 4. G-BA Bericht

Der G-BA Bericht schließt die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Remissionsrate von der Analyse aus. Er konstatiert keine positiven Effekte von Panobinostat im Vergleich mit dem Kontrollarm der Zulassungsstudie. Bei den Nebenwirkungen werden negative Effekte mit hohem Verzerrungspotenzial festgestellt.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Panobinostat ist ein weiteres wirksames Arzneimittel für Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom. Da die Zulassung nur eine Subpopulation der Zulassungsstudie umfasst, ist das Pati-

entenkollektiv der zulassungskonformen Patienten recht klein. Panobinostat führt in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zu einer klinisch relevanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit. Ein Einfluss dieses Effektes auf die Lebensqualität ist nicht dokumentiert. Panobinostat hat keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Angesichts der weiteren neuen Arzneimittel ist die Position von Panobinostat im Therapiealgorithmus von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom noch unklar.

6. Literatur

1. Kortüm M, Einsele H, Driessen C et al.: Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status September 2013. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
2. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS et al.: International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 1467-1473, 2006. DOI: 10.1038/sj.leu.2404284
3. Dimopoulos M, Siegel DS, Lonial S et al.: Vorinostat or placebo in combination with bortezomib in patients with multiple myeloma (VANTAGE 088): a multicentre, randomised, double-blind study. Lancet Oncol 14:1129-1140, 2013. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70398-X
4. San Miguel J, Hungria VT, Yoon SS et al.: Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. Lancet Oncol 15:1195-1206, 2014. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70440-1
5. Richardson PG, Hungria VT, Yoon SS et al.: Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in relapsed/relapsed and refractory myeloma: outcomes by prior treatment. Blood Dec 2 Epub ahead of print. DOI: blood-2015-09-665018
6. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Pomalidomid%20DGHO%20Stellungnahme%2020131223.pdf>

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Hermann Einsele (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. Martin Gramatzki (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Innere Medizin II, Sektion für Stammzell- und Immuntherapie, Kiel), Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Medizinische Klinik V, Heidelberg), Priv.-Doz. Dr. Peter Liebisch (Hämato-Onkologische Praxis, Moers) und Frau PD Dr. Katja Weisel (Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik II, Tübingen) erstellt.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand