

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8

10623 Berlin

23. Dezember 2013

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

**Pomalidomid**

**veröffentlicht am 2. Dezember 2013**

**Vorgangsnummer 2013-09-01-D-075**

**IQWiG Bericht Nr. 195**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Pomalidomid (Imnovid®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Endpunkt Remissionsrate
  4. 3. Endpunkt Nebenwirkungen
  4. 4. Endpunkt Lebensqualität/Patient-Reported Outcome
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

**1. Zusammenfassung**

Die Frühe Nutzenbewertung von Pomalidomid (Imnovid®) wird im Rahmen seines Status als Medikament zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) durchgeführt. Pomalidomid ist zugelassen für Patienten mit progredientem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben.

Der pharmazeutische Unternehmer sieht in den Studiendaten für Pomalidomid den Beleg eines erheblichen Zusatznutzens. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens. Unsere Anmerkungen sind:

- Pomalidomid ist ein wirksames Präparat für Patienten mit progredientem Multiplem Myelom nach Behandlung mit Bortezomib und Lenalidomid. Es ist in dieser Krankheitssituation das erste Medikament mit einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit.
- Die Überlebenszeit wird statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert.
- Die statistisch signifikante Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit um 2,1 Monate korreliert mit einer Verbesserung des Performance Score, nicht mit einer deutlichen Verbesserung anderer krankheitsassoziierter Symptome.
- Die Nebenwirkungen sind relevant, aber gut überwacht- und beherrschbar.
- Der Bericht des IQWiG zur Zahl der zu behandelnden Patienten in Deutschland ist nachvollziehbar.

## 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.

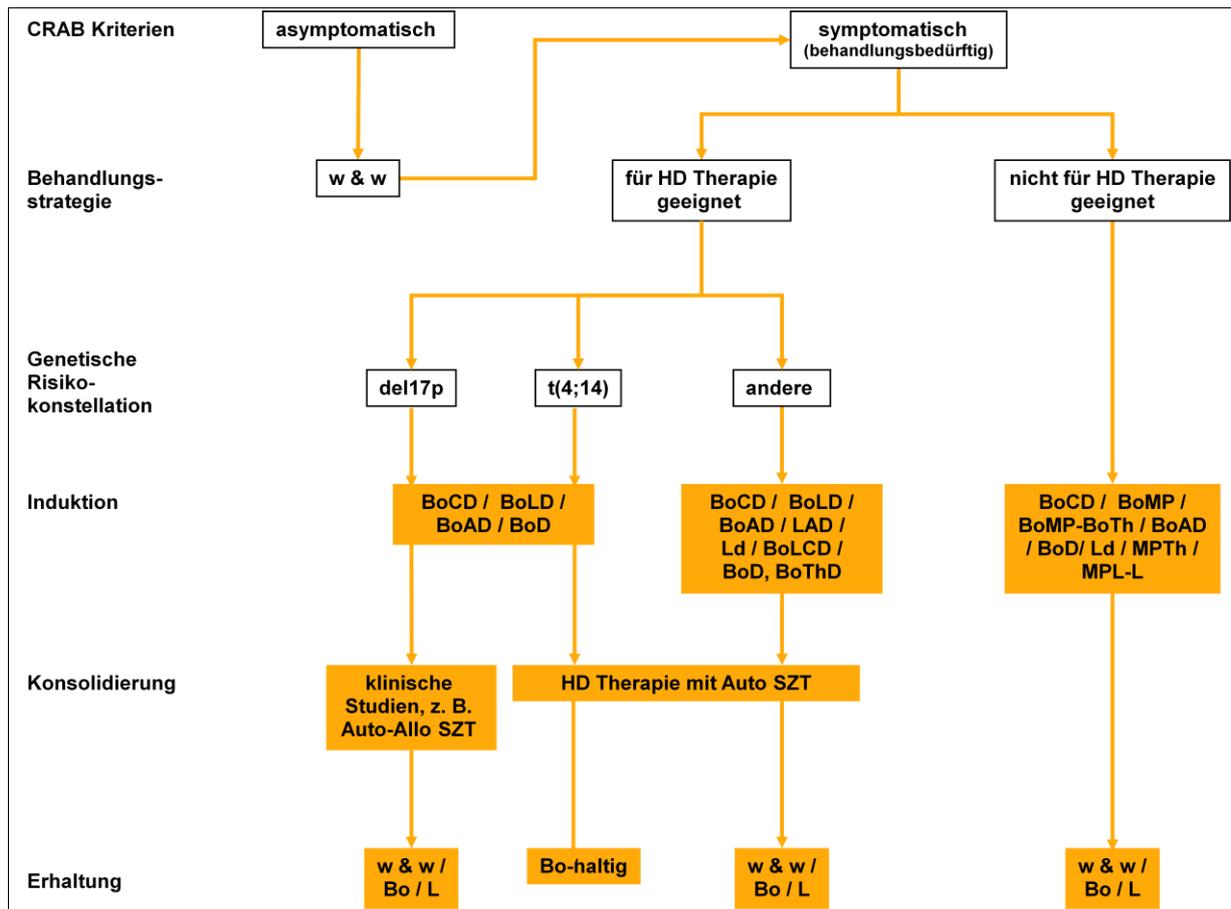
Das Robert-Koch-Institut rechnet für das Jahr 2014 in Deutschland mit 3.600 neuerkrankten Männern und 3.000 neuerkrankten Frauen [1]. Das Multiple Myelom ist nach Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphomen die dritthäufigste hämatologische Neoplasie. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 71 Jahre bei Männern 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 [3].

Die Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom hat sich durch die Einführung des Proteasomen-Inhibitors Bortezomib und der beiden immunmodulatorischen Substanzen Thalidomid und Lenalidomid grundlegend gewandelt. 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. Ein Therapie - Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [3].

### **Abbildung 1: Therapie - Algorithmus bei Erstdiagnose**



<sup>1</sup> w&w - watch and wait: abwartendes Verhalten; <sup>2</sup> Therapie: A - Doxorubicin, Auto SZT - autologe Stammzelltransplantation, Auto-Allo SZT – autologe und nachfolgend allogene Stammzelltransplantation, Bo - Bortezomib, C – Cyclophosphamid, CRAB Kriterien, siehe Kapitel 6.1; D – hochdosiertes Dexamethason, d – niedrigdosiertes Dexamethason; L – Lenalidomid; M - Melphalan, P - Prednisolon, T - Thalidomid;

Die Vielfalt der Möglichkeiten in der Erstlinientherapie reflektiert, dass viele neue Substanzen zunächst gegen den alten Standard aber nicht gegeneinander getestet wurden. In aktuellen Studienergebnissen kristallisieren sich jetzt langsam sinnvolle Sequenzstrategien heraus.

Im Rezidiv oder bei Refraktarität werden Substanzen eingesetzt, die in der Erstlinientherapie nicht verwendet wurden. Für Patienten, die sowohl Bortezomib als auch Lenalidomid erhalten haben, gibt es keine Standardtherapie. Eine Retherapie mit vorher wirksamen Substanzen, die Gabe von Zytostatika (Bendamustin, Melphalan, Anthrazykline) oder von Dexamethason kann zur Symptomlinderung und zum Rückgang des Paraproteins führen. Eine Verlängerung der progressionsfreien oder der Gesamt-Überlebenszeit wurde bisher für keine Substanz nach Bortezomib und Lenalidomid nachgewiesen.

Pomalidomid ist ein neuer Immunmodulator mit guter Wirksamkeit bei Patienten mit Multiplem Myelom. Publierte Ergebnisse von zwei randomisierten Studien sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die erste Studie entspricht den Unterlagen dieser Nutzenbewertung. Die zweite Studie untersuchte das optimale Therapieschema.

**Tabelle 1: Pomalidomid bei Patienten mit fortgeschrittenem Multiplem Myelom, nach Vortherapie mit Bortezomib und Lenalidomid**

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	≥ PR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (Monate) (HR <sup>3</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (Monate) (HR <sup>3</sup> )
San Miguel, 2013A [4], 2013B [7] Dimopoulos, 2013 [8]	Rezidiv / Refraktärität nach Bortezomib und Lenalidomid	Dexamethason hoch	Pomalidomid Dexamethason niedrig	455	10 vs 31, <sup>6</sup> p < 0,001	1,9 vs 4,0 0,50 <sup>7</sup> p < 0,001	8,1 vs 12,7 0,74 p = 0,028
Leleu, 2013 [9]	Rezidiv / Refraktärität nach Bortezomib und Lenalidomid	Pomalidomid Tag täglich Dexamethason niedrig	Pomalidomid Tag 1-21 Dexamethason niedrig	84	34 vs 35 p < 0,001	3,7 vs 5,4 n. s. <sup>9</sup>	14,8 vs 14,9 n. s.

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

#### 4. Dossier und Bewertung von Pomalidomid

Grundlage der Nutzenbewertung ist eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase III Studie bei 455 Patienten im Rezidiv oder bei Refraktärität nach Therapie mit Bortezomib und Lenalidomid. Patienten wurden 2:1 zugunsten des Pomalidomid-Arms randomisiert. Crossover war im Protokoll vorgesehen.

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nach der derzeit gültigen Verfahrensordnung legt der G-BA bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie fest, sondern bewertet das Ausmaß des Zusatznutzens ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudie. In dieser Studie war hochdosiertes Dexamethason die Vergleichstherapie [4]. Patienten im Kontrollarm erhielten 480 mg Dexamethason innerhalb eines Zyklus von 4 Wochen, ältere Patienten (>75 Jahre) erhielten 240 mg. Die Dexamethason-Dosierung ist in den beiden Studienarmen nicht identisch. Patienten im Pomalidomid-Arm erhielten mit 160 mg eine insgesamt deutlich niedrigere Gesamtdosis. Ältere Patienten erhielten nur 80 mg.

Hochdosiertes Dexamethason ist auch heute eine akzeptable Vergleichstherapie. In der Zulassungsstudie zu Pomalidomid wurde sie auf Vorschlag der EMA festgelegt. Sie entspricht auch den Kontrollarmen der Zulassungsstudien von Bortezomib und Lenalidomid [5, 6].

Allerdings ist Dexamethason bei älteren Patienten und bei Patienten mit Komorbiditäten wie Diabetes mellitus nicht in hoher Dosierung einsetzbar. Eine der Behandlungsrealität in Deutschland näher kommende Vergleichstherapie wäre Best Supportive Care mit der

Möglichkeit des Einsatzes antineoplastisch wirksamer Substanzen nach Maßgabe des behandelnden Arztes.

#### **4. 2. Endpunkt Überlebenszeit**

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation, war aber nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie. Pomalidomid führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit. Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers war der Median im Pomalidomid-Arm nicht erreicht worden, der Hazard Ratio lag bei 0,53. Die im Dezember präsentierte Auswertung zeigte eine Verlängerung der mittleren Überlebenszeit von 8,1 Monaten im Kontrollarm auf 12,7 Monate im Pomalidomid-Arm [7, 8].

Eine Einschränkung bei Auswertung des Endpunktes Überlebenszeit ist das Crossover Design. Wir halten es für richtig, dass in dieser sehr fortgeschrittenen Krankheitssituation Crossover zugelassen wurde. Laut Dossier liegt die Crossover-Rate bei 50%, in der im Dezember 2013 präsentierten Auswertung bei 56% der Patienten im Kontroll-Arm. Eine mathematische Korrektur des pharmazeutischen Unternehmers mittels einer der Rank Preserving Structure Failure Time Modelle bestätigt, dass der Unterschied zugunsten von Pomalidomid durch das Crossover abgeschwächt wird.

Die in Tabelle 1 aufgeführte, randomisierte Phase II Studie der französischen Studiengruppe zu unterschiedlichen Behandlungsschemata von Pomalidomid ergab eine mittlere Überlebenszeit von 14,8 bzw. 14,9 Monaten [9].

#### **4. 3. Endpunkt Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate**

Gegenüber dem Endpunkt Überlebenszeit hat der Endpunkt progressionsfreies Überleben den Vorteil einer geringeren Beeinflussung durch spätere Störfaktoren wie Crossover und/oder Folgetherapien [10].

Beim Multiplen Myelom ist das progressionsfreie Überleben ein diskussionswürdiger Endpunkt. Häufig ist ein signifikanter Anstieg des Paraproteins der Trigger zur Definition von Progress. In frühen Stadien des Multiplen Myeloms ist dieser Laborparameter klinisch oft asymptomatisch. In fortgeschrittenen Stadien wie hier, nach Vortherapie mit Bortezomib und Lenalidomid, folgt der biochemischen Progression in der Regel eine rasche klinische Progression mit Knochenschmerzen, Verschlechterung der Nierenfunktion und anderen Komplikationen.

Das progressionsfreie Überleben wurde in der Zulassungsstudie statistisch signifikant, aber numerisch nur um 2,1 Monate verlängert. Wir sehen diesen Parameter im Zusammenhang mit den anderen Parametern der Morbidität, siehe Kapitel 4.4. Das trifft auch auf die Bewertung der signifikanten Steigerung der Remissionsrate um einen Faktor >4 gegenüber der Kontrollgruppe zu.

#### **4. 4. Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

Für die Erhebung der Lebensqualität wurden der allgemeine EORTC QLQ-C30, der krankheitsspezifische QLQ-MY2 sowie der EuroQoL Fragebogen eingesetzt. Zusätzlich wurden Parameter wie Knochenschmerzen evaluiert.

Insgesamt zeigten sich nur geringe Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, der Performance Score verbesserte sich signifikant.

#### 4. 5. Endpunkt Nebenwirkungen

Beim Vergleich der Nebenwirkungen zeigt sich der Nachteil der unterschiedlichen Dexamethason-Dosierungen in den beiden Studienarmen. Die wichtigsten Nebenwirkungen von Pomalidomid im Grad 3/4 sind hämatologisch: Anämie (45,7%), Neutropenie (45,3%) und Thrombozytopenie (27,0%). Bei diesen Symptomen überlappen sich allerdings Symptome der Grundkrankheit, Folgen vorher durchgeführten Therapien einschl. der autologen Stammzelltransplantation und die spezifischen Nebenwirkungen von Pomalidomid. Die in der Kontrollgruppe häufiger auftretenden Nebenwirkungen wie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie Schlafstörungen sind alle auf die höhere Dexamethason-Dosierung zurückzuführen.

Die Rate von Therapieabbrüchen im Pomalidomid-Arm war mit 10% niedrig.

#### 5. Ausmaß des Zusatznutzens

Pomalidomid ist ein neues, wirksames Präparat für Patienten mit Multiplem Myelom. Der Einfluss auf die Überlebenszeit ist stärker als bei vielen anderen, neuen Arzneimitteln in der palliativen onkologischen Therapie. Die statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens korreliert mit einer Verbesserung des Performance Score, nicht mit einer deutlichen Verbesserung anderer krankheitsassoziierter Symptome. Die Nebenwirkungen sind relevant, aber gut überwacht- und beherrschbar.

#### 6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. [http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs\\_in\\_deutschland\\_2009\\_2010.pdf](http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf)
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. 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>
4. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW et al.: Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 352:2487-2498, 2005. DOI: 10.1182/blood-2006-08-036947
5. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A et al.: Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trial of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Leukemia 23:2147-2152, 2009. DOI: 10.1038/leu.2009.147

6. San Miguel J, Weisel K, Moreau P et al.: Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:1055-1066, 2013. DOI: [10.1016/S1470-2045\(13\)70380-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70380-2)
7. Dimopoulos MA, Weisel K, Song KW et al.: Final Analysis, Cytogenetics, Long-Term Treatment, and Long-Term Survival In MM-003, A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide + Low-Dose Dexamethasone (POM + LoDEX) Vs High-Dose Dexamethasone (HiDEX) In Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). Annual Meeting of the American Society of Hematology, 2013 (Abstract 653). <https://ash.confex.com/ash/2013/webprogram/Paper56484.html>
8. San Miguel J, Weisel K, Song KW et al.: Patient Outcomes By Prior Therapies and Depth Of Response: Analysis Of MM-003, a Phase 3 Study Comparing Pomalidomide + Low-Dose Dexamethasone (POM + LoDEX) Vs High-Dose Dexamethasone (HiDEX) In Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. 55<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology, 2013 (Abstract 686). <https://ash.confex.com/ash/2013/webprogram/Paper56539.html>
9. Leleu X, Attal M, Arnulf B et al.: Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myélome 2009-02. *Blood* 121:1968-1975, 2013. DOI: [10.1182/blood-2012-09-452375](https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-452375)
10. Wörmann B et al.: Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie Kapitel 6.2.4.1: 32ff, 2013. [http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho\\_gpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf](http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.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. med. Hartmut Goldschmidt (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Medizinische Klinik V, Heidelberg), Priv.-Doz. Dr. Peter Liebisch (Hämato-Onkologische Praxis, Moers), Prof. Dr. Ralph Naumann (Stiftungsklinikum Mittelrhein gGmbH, Zentrum für Innere Medizin, Evangelisches Stift Sankt Martin, Koblenz) und Frau PD Dr. Katja Weisel (Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik II, Tübingen) erstellt.*

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Mathias Freund  
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner  
Vorsitzende

Prof. Dr. med. Martin Wilhelm  
Mitglied im Vorstand - Sekretär