DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8

10623 Berlin

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

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**

# Pomalidomid (erneute Nutzenbewertung)

**veröffentlicht am 4. Januar 2016**

**Vorgangsnummer 2015-10-01-D-193**

**IQWiG Bericht Nr. 351**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Pomalidomid (Imnovid®)
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 erste frühe Nutzenbewertung von Pomalidomid (Imnovid®) bei Patienten mit progredientem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben, war im Rahmen seines Status als Medikament zur Behandlung einer

seltenen Erkrankung (Orphan Drug) durchgeführt worden. Der G-BA hatte damals einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Der Umsatz des Medikamentes hat inzwischen die im AMNOG festgelegte Umsatzgrenze von 50 Mio. Euro überschritten, so dass ein erneutes Verfahren eingeleitet werden musste. Für dieses Verfahren wurden vom G-BA zwei Subgruppen gebildet. Die Vorschläge von pU und IQWiG zum Zusatznutzen differieren stark, siehe Tabelle 1.

***Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG***

| | G-BA | Pharmazeutischer Unternehmer | | IQWiG | | DGHO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Subgruppen** | **ZVT** | **Zusatznutzen** | **Ergebnissicherheit** | **Zusatznutzen** | **Ergebnissicherheit** | **ZVT Vorschlag** |
| für zielgerichtete Therapie geeignet | patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes | erheblich | Beleg | nicht belegt | | Dexamethason |
| für zielgerichtete Therapie nicht geeignet | Best Supportive Care | erheblich | Anhaltspunkt | nicht belegt | | Best Supportive Care |

Unsere Anmerkungen sind:

- Pomalidomid führt bei Patienten mit progredientem Multiplem Myelom nach Behandlung mit Bortezomib und Lenalidomid zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit, zur Steigerung der Remissionsrate und zur Verbesserung von Parametern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich mit hochdosiertem Dexamethason.
- Daten zum Vergleich mit den anderen, zielgerichteten, neu zugelassenen Arzneimitteln Carfilzomib und Panobinostat liegen nicht vor.
- Daten zum Vergleich mit Best Supportive Care liegen ebenfalls nicht vor. Der Vergleich mit hochdosiertem Dexamethason ist angemessen bei Patienten in gutem Allgemeinzustand.

Die Festlegung anderer zielgerichteter Arzneimittel als zweckmäßiger Vergleichstherapie entspricht der klinischen Behandlungssituation. Sie ist allerdings nicht zielführend bei der frühen Nutzenbewertung, solange keine akzeptierte Methodik zum indirekten Vergleich der Zulassungsstudien vorliegt.

## 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 2.

***Tabelle 2: 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.

Pomalidomid ist ein Immunmodulator und gehört zur selben Substanzklasse wie Lenalidomid und Thalidomid. Publizierte Ergebnisse randomisierter Studien sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

***Tabelle 3: Pomalidomid bei Patienten mit fortgeschrittenem Multiplen Myelom, nach Vortherapie mit Bortezomib und Lenalidomid***

| **Erstautor / Jahr** | **Studie** | **Kontrolle** | **Neue Therapie** | **N[1]** | **≥PR[2]** | **PFÜ[4] (Monate) (HR[3])** | **ÜL[5] (Monate) (HR[3])** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Richardson, 2013 [3]** | **MM-002** | **Pomalidomid** | **Pomalidomid + Dexamethason** | **221** | **18 vs 33[6]** | **2,7 vs 4,2** | **13,6 vs 16,5** |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | niedrig | | p = 0,013 | 0,68[7]<br>p = 0,003 | n. s. |
| San Miguel, 2013 [4]<br>Dossier | MM-003 | Dexamethason hoch | Pomalidomid + Dexamethason niedrig | 455 | 10 vs 31<br>p < 0,001 | 1,9 vs 4,0<br>0,50[7]<br>p < 0,001 | 8,1 vs 13,1<br>0,72<br>p = 0,009 |
| Leleu, 2013 [5] | IFM 2009-02 | Pomalidomid Tag 1-28 + Dexamethason niedrig | Pomalidomid Tag 1-21 + Dexamethason niedrig | 84 | 34 vs 35<br>p < 0,001 | 3,7 vs 5,4<br>n. s. [9] | 14,8 vs 14,9<br>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 Pomalidomid

### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Festlegung des Einsatzes einer zielgerichteten Substanz als zweckmäßiger Vergleichstherapie ist begrüßenswert. Der G-BA folgt damit der klinischen Situation. 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)
- Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Zulassung 9/2015)
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Zulassung 11/2015).

Bisher wurde diese Berücksichtigung neu zugelassener Arzneimittel als Vergleichstherapie in der Onkologie nur im Verfahren zu Dabrafenib beim fortgeschrittenen Melanom praktiziert, nicht in zahlreichen anderen Indikationen mit ähnlicher Datenlage (z. B. EGFR-TKI beim Lungenkarzinom, antihormonelle Therapie beim Prostatakarzinom, Immuntherapie beim Melanom etc.).

Für Patienten in gutem Allgemeinzustand ist allerdings auch hochdosiertes Dexamethason eine akzeptable Vergleichstherapie. Dexamethason hat bei Patienten mit Multiplem Myelom eine duale Funktion. Zum einen ist es ein effektives, supportives Arzneimittel. Es lindert Schmerzen und verbessert den Allgemeinzustand. Zum anderen ist es als lymphozytotoxisches Arzneimittel auch eine effektive, kausale Therapie. Hochdosiertes Dexamethason wird seit dem Beginn der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts bei Patienten mit Multiplem Myelom eingesetzt [6]. Die Dosierung liegt bei 40mg an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20. Genau diese Dosierungen und Dosisintervalle wurden auch in der Zulassungsstudie eingesetzt. In Kombination mit dem Immunmodulator Lenalidomid ist die hochdosierte Gabe von Dexamethason einer niedrigeren Dosierung unterlegen [7]. Im Analogieschluss wurde in deshalb in der Zulassungsstudie auch Pomalidomid mit niedrig dosiertem Dexamethason kombiniert.

Allerdings ist Dexamethason bei älteren Patienten und bei Patienten mit Komorbiditäten wie Diabetes mellitus nicht in hoher Dosierung einsetzbar, siehe unsere Stellungnahme vom Dezember 2013 [8]. 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. Studien

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. Switching vom Kontroll- in den Pomalidomid-Arm war im Protokoll vorgesehen. Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [4].

### 4. 3. Endpunkte

#### 4. 3. 1. Mortalität

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 mit einem Hazard Ratio von 0,72 und einem klinisch relevanten Median von 5 Monaten. Eingeschränkt wird die Auswertung des Endpunktes Überlebenszeit durch das Design der Studie mit der Möglichkeit des Switching vom Kontrollarm zu Pomalidomid. Wir halten es für richtig, dass diese Option den Patienten in dieser sehr fortgeschrittenen Krankheitssituation angeboten wurde. Dies war auch das Votum der Ethikkommissionen in den beteiligten Kliniken in Deutschland. Bei der letzten Auswertung vom 1. September 2013 lag die Crossover-Rate bei 56% der Patienten im Kontroll-Arm. Nach Korrektur für den Effekt des Switching ergibt sich für Pomadilomid ein Hazard Ratio von 0,42, $p<0,0001$.

#### 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 [8]. 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 Nierenfunktion und anderen Komplikationen.

Das progressionsfreie Überleben wurde in der Zulassungsstudie statistisch signifikant, numerisch um 2,1 Monate verlängert.

##### 4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Remissionsrate wurde durch Pomalidomid gegenüber dem Kontrollarm um den Faktor 3 erhöht. Dies bestätigt den kausalen Zusammenhang zwischen der Intervention und dem beobachteten Einfluss auf die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit.

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

Zur Erfassung der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden der EORTC QLQ30- und der krankheitsspezifische QLQ-MY20-Fragebogen eingesetzt. Die Compliance der Patienten war hoch und lag bis zum 10. Zyklus $\geq$77.8% [9]. Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pomalidomid fanden sich in den Bereichen körperliche Funktion (physical functioning), emotionale Funktion (emotional functioning), gesundheitsbezogene Lebensqualität (health utility) und Fatigue.

#### 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

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 auf die höhere Dexamethason-Dosierung zurückzuführen.

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

### 4. 4. IQWiG Bericht

Die Autoren des IQWiG-Berichtes können hochdosiertes Dexamethason medizinisch nicht als Vergleichstherapie einordnen. Sie konstatieren, dass Dexamethason im Vergleichsarm nicht zulassungskonform und in einer deutlich höheren als in der Fachinformation empfohlenen Dosierung eingesetzt wurde. Hier wird nicht zwischen den supportiven und den lymphozytoxischen Effekten differenziert. Eine fundierte Auseinandersetzung mit den zugrundeliegenden Daten dieser, auch in Deutschland über Jahrzehnte empfohlenen Dosierung und der Bezug zur Behandlungsrealität fehlen.

## 5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Datenlage hat sich gegenüber dem ersten Verfahren nicht wesentlich verändert. Pomalidomid führt gegenüber dem Dexamethason-Vergleichsarm zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, trotz Switching von über 50% der Patienten vom Kontroll- in den Pomalidomid-Arm. Umfangreicher sind die publizierten Daten zum positiven Einfluss von Pomalidomid auf die Lebensqualität.

Das Ziel des G-BA, Pomalidomid mit den anderen zielgerichteten Arzneimitteln Carfilzomib und Panobinostat in dieser Indikation zu vergleichen, ist begrüßenswert. Die Umsetzung setzt allerdings eine hochwertige und allgemein akzeptierte Methodik zum indirekten Vergleich von Kohorten voraus.

## 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. 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
4. 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
5. 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

6. Barlogie B, Smith L, Alexanian R: Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. N Engl J Med 310:353-1356, 1984. DOI: 10.1056/NEJM198405243102104

7. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS et al.: Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol 11:29-37, 2010. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70284-0

8. https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Pomalidomid%20DGHO%20Stellungnahme%2020131223.pdf

9. Weisel K, Dimopoulos M, Song KW et al.: Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Improves Health-Related Quality of Life and Prolongs Time to Worsening in Relapsed/Refractory Patients With Multiple Myeloma Enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 15:519—530, 2015. DOI: 10.1016/j.clml.2015.05.007

*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) und Frau PD Dr. Katja Weisel (Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik II, Tübingen) erstellt.*

Mit freundlichen Grüßen

| Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer<br>Geschäftsführender Vorsitzender | Prof. Dr. med. Michael Hallek<br>Vorsitzender | Prof. Dr. med. Diana Lüftner<br>Mitglied im Vorstand | Prof. Dr. med. Florian Weißinger<br>Mitglied im Vorstand |
|---|---|---|---|