

IQWiG-Berichte – Nr. 365

Pomalidomid
(Addendum zum Auftrag A15-42)

Addendum

Auftrag: A16-07
Version: 1.0
Stand: 24.02.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Pomalidomid (Addendum zum Auftrag A15-42)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

09.02.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-07

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Ulrike Seay
- Wolfram Groß
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser

Schlagwörter: Pomalidomid, Multiples Myelom, Nutzenbewertung

Keywords: Pomalidomide, Multiple Myeloma, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung der Studie MM-003	2
2.1 Studiendesign und Studiencharakteristika.....	2
2.2 Darstellung der Ergebnisse	5
2.3 Zusammenfassung.....	10
3 Literatur	12
Anhang A – Folgetherapien und Behandlungsdauer in der Studie MM-003.....	14
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen, naive Proportionen von Patienten mit Ereignissen	19

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der für die Bewertung verfügbaren Daten aus der Studie MM-003	4
Tabelle 2: Ergebnisse Mortalität (Überlebenszeitanalysen) – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + ND-Dexamethason vs. HD-Dexamethason.....	6
Tabelle 3: Ergebnisse Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Überlebenszeitanalysen) – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + ND-Dexamethason vs. HD-Dexamethason	7
Tabelle 4: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT direkter Vergleich: Pomalidomid + ND-Dexamethason vs. HD-Dexamethason.....	9
Tabelle 5: Positive und negative Effekte für Pomalidomid in Kombination mit einer niedrigdosierten Dexamethason-Therapie im Vergleich zu einer hochdosierten Dexamethason-Therapie – Studie MM-003	11
Tabelle 6: Übersicht der Folgetherapien zur Behandlung des multiplen Myeloms in der Studie MM-003	14
Tabelle 7: Übersicht der Behandlungsdauer in der Studie MM-003 zum 2. Datenschnitt (01.03.2013)	17
Tabelle 8: Übersicht der Behandlungsdauer in der Studie MM-003 zum 3. Datenschnitt (01.09.2013)	18
Tabelle 9: Häufige UE (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + ND-Dexamethason vs. HD-Dexamethason.....	19
Tabelle 10: Häufige SUE (≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + ND-Dexamethason vs. HD-Dexamethason.....	22
Tabelle 11: Häufige Abbrüche wegen UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + ND-Dexamethason vs. HD-Dexamethason.....	24
Tabelle 12: Häufige UE mit CTCAE-Grad 3 bis 4 (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + ND-Dexamethason vs. HD-Dexamethason	25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EORTC-QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC-QLQ-MY20	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HD-Dexa	hoch dosiertes Dexamethason
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 09.02.2016 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A15-42 (Pomalidomid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [1]) beauftragt.

Der pU hatte in seinem Dossier zu Pomalidomid [2] die Studie MM-003 vorgelegt. Auf Basis der Informationen im Dossier wurde die Studie in der Dossierbewertung A15-42 als nicht geeignet bewertet, um die Fragestellung der Nutzenbewertung von Pomalidomid zu beantworten. Der Grund war, dass das im Vergleichsarm der Studie MM-003 allen Patienten verabreichte einheitliche Regime aus hochdosiertem Dexamethason (HD-Dexa) nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprach (eine patientenindividuelle zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes), zumal HD-Dexa in der Studie MM-003 nicht konform mit den Angaben in der Fachinformation von Dexamethason eingesetzt wurde [1,3].

Um über den Zusatznutzen von Pomalidomid beschließen zu können, hat der G-BA das IQWiG mit der Auswertung der Studie MM-003 unter Einschluss der Datenschnitte vom 07.09.2012, 01.03.2013 und 01.09.2013 beauftragt.

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

2 Bewertung der Studie MM-003

In den folgenden Abschnitten wird auftragsgemäß die Studie MM-003 bewertet [4-7]. Der pU hat die Studie MM-003 zur Beantwortung folgender Fragestellung in seinem Dossier [2] herangezogen: Die Bewertung des Zusatznutzens von Pomalidomid im Vergleich zu einer patientenindividuellen zielgerichteten Therapie bei der Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben und die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind.

2.1 Studiendesign und Studiencharakteristika

Tabellarische Darstellungen der Studiencharakteristika sowie der Charakterisierungen der Interventionen und der Studienpopulation finden sich in Anhang A der Dossierbewertung A15-42 [1].

Bei der Studie MM-003 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, parallele, offene Zulassungsstudie. Sie wurde in Australien, Europa, Nordamerika und Russland durchgeführt. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom eingeschlossen, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien (darunter Lenalidomid und Bortezomib) erhalten und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt hatten. Die in die Studie eingeschlossene Patientenpopulation entspricht damit dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Pomalidomid. Es wurden 455 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert, 302 in den Pomalidomidarm und 153 in den Vergleichsarm (hochdosiertes Dexamethason, nachfolgend HD-Dexa genannt).

Die Patienten im Pomalidomidarm erhielten einmal täglich 4 mg Pomalidomid an den Tagen 1 bis 21 eines 28-Tage-Zyklus. Zusätzlich erhielten die Patienten 40 mg (bei Patienten ≤ 75 Jahre) bzw. 20 mg (bei Patienten $75 >$ Jahre) Dexamethason täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 des 28-Tage-Zyklus. Das Therapieregime der randomisierten Studienbehandlung mit Pomalidomid entspricht der Beschreibung in der Fachinformation [8].

Alle Patienten im HD-Dexa-Arm erhielten 40 mg (Patienten ≤ 75 Jahren) bzw. 20 mg (Patienten > 75 Jahre) Dexamethason täglich an den Tagen 1 bis 4, 9 bis 12 und 17 bis 20 eines 28 Tage Zyklus. Ca. 92 % der Patienten in beiden Studienarmen waren ≤ 75 Jahre alt und erhielten somit jeweils die 40 mg Dosierung von Dexamethason. Ca. 98 % der Patienten waren zu Beginn der Studie MM-003 schon mit Dexamethason vorbehandelt. Wie in der Dossierbewertung A15-42 beschrieben lag die Dosierung im HD-Dexa-Arm außerhalb des in der Fachinformation beschriebenen Dosisbereichs [1].

Die Patienten sollen über einen Zeitraum von 5 Jahren für die Endpunkte Gesamtüberleben und Progression der Erkrankung nachbeobachtet werden, die Studie ist also noch laufend. Der primäre Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben. Die Studienmedikation

endet mit dem Erreichen des primären Endpunkts, danach ist ein Therapiewechsel (z. B. von HD-Dexa auf Pomalidomid) möglich. Für die patientenberichteten Endpunkte (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität) endet die Erhebung mit dem Ende der Studienmedikation, sodass diese durch einen etwaigen Therapiewechsel von HD-Dexa auf Pomalidomid nicht verzerrt werden. Unerwünschte Ereignisse (UE) werden bis 28 Tage nach dem Ende der Studienmedikation weiter erhoben, weshalb diese nicht von einer relevanten Verzerrung durch einen etwaigen Therapiewechsel betroffen sind.

Die Patienten im Pomalidomidarm konnten im Anschluss an die Studientherapie auf eine patientenindividuelle Therapie wechseln. Die Patienten des HD-Dexa-Arms konnten bei Erreichen des primären Endpunkts in die einarmige Studie MM-003/C und damit auf eine Pomalidomid Monotherapie oder ebenfalls auf eine patientenindividuelle Therapie wechseln. Eine solche patientenindividuelle Therapie wurde in beiden Armen häufig gewählt (siehe Tabelle 6 in Anhang A). Es ist daher davon auszugehen, dass hochdosiertes Dexamethason nicht die einzige Therapieoption (jenseits von Pomalidomid) für die in die Studie eingeschlossenen Patienten darstellte.

Datenschnitte und Datenverfügbarkeit

Die finale Analyse für den primären Endpunkt war für den Zeitpunkt geplant, zu dem etwa 242 Patienten den primären Endpunkt erreicht hatten (Progression oder Tod). Sie wurde mit Datenschnitt vom 07.09.2012 (1. Datenschnitt) durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt betrug die mediane Behandlungsdauer 12,4 Wochen im Pomalidomidarm und 8,0 Wochen im HD-Dexa-Arm. Die Rekrutierungsphase für die Studie MM-003 endete kurz vor diesem 1. Datenschnitt (der erste Patient wurde am 18.03.2011, der letzte am 31.08.2012 in die Studie eingeschlossen).

Da die Zielkriterien der Studie zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts bereits erreicht waren, entschied das Data Monitoring Committee am 08.11.2012, mit sofortiger Wirkung allen Patienten im HD-Dexa-Arm den Wechsel auf eine Pomalidomidbehandlung zu ermöglichen, unabhängig davon, ob sie bereits einen Progress der Erkrankung hatten. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (01.03.2013) erhielten 81 (52,9 %) der Patienten aus dem HD-Dexa-Arm Pomalidomid, zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts (01.09.2013) 85 (55,6 %) der Patienten. Die Behandlungsdauer betrug im Median zu den beiden Datenschnitten 2 und 3 jeweils 18,2 Wochen im Pomalidomidarm und 8,0 Wochen im HD-Dexa-Arm.

Tabelle 1 zeigt, für welche Endpunkte Daten zu den einzelnen Datenschnitten im Dossier des pU vorliegen.

Tabelle 1: Übersicht der für die Bewertung verfügbaren Daten aus der Studie MM-003

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Datenschnitt		
	07.09.2012 (1. Datenschnitt)	01.03.2013 (2. Datenschnitt)	01.09.2013 (3. Datenschnitt)
Studie MM-003			
Mortalität			
Gesamtmortalität	ja	ja	ja
Morbidität			
Symptomskalen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-MY20	nein ^a	ja	nein
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Skalen des EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-MY20	nein ^a	ja	nein
Nebenwirkungen			
UE; SUE; CTCAE Grad 3 bis 4; Abbruch wegen UE	ja	ja	ja
<p>a: Laut Studienbericht sollte hierfür ein separater Ergebnisbericht erstellt werden. Dieser ist weder in dem vom pU vorgelegten Dossier noch in den Stellungnahmen enthalten. Auch sonstige Auswertungen zum 1. Datenschnitt fehlen für diese Endpunkte.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-C30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module 20; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.</p>			

Wie Tabelle 1 zeigt, liegen nur für den 2. Datenschnitt zum 01.03.2013 Analysen zu allen relevanten Endpunkten vor.

Für den 1. Datenschnitt zum 07.09.2012 hat der pU hingegen weder im Dossier noch in den Stellungnahmen die Analysen der patientenberichteten Endpunkte (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität) vorgelegt. Eine Bewertung auf Basis des 1. Datenschnitts ist mit Ausnahme der Gesamtmortalität (aufgrund der geringeren Verzerrung im Vergleich zu den anderen Datenschnitten) daher nicht sinnvoll.

Für den 3. Datenschnitt vom 01.09.2013 wurden die Daten zu den patientenberichteten Endpunkten vom pU nicht analysiert. Der pU begründet die fehlende Auswertung in seiner Stellungnahme [9] damit, dass die mit dem 2. Datenschnitt gezeigte Verbesserung der Lebensqualität als eindeutig angesehen werde. Diese Begründung ist inadäquat. Aus den sonstigen Analysen zum 3. Datenschnitt geht jedoch hervor, dass eine wesentliche Änderung der Ergebnisse zu diesen Endpunkten zum 3. Datenschnitt nicht zu erwarten ist: Im Pomalidomidarm wurden nur wenige Patienten (ca. 10%), im HD-Dexa-Arm kaum Patienten

über den 2. Datenschnitt hinaus beobachtet (siehe Tabelle 7 und Tabelle 8 in Anhang A). Die Unvollständigkeit der Datenlieferung zum 3. Datenschnitt verhindert daher Aussagen auf Basis des 2. Datenschnitts nicht.

Zusammenfassend bildet der 2. Datenschnitt zum 01.03.2013 die Grundlage für die vorliegende Bewertung. Eine Ausnahme stellt der Endpunkt Gesamtmortalität dar, für den aufgrund der sehr hohen Rate Therapiewechsler zum 2. Datenschnitt primär die Ergebnisse des 1. Datenschnitts zum 07.09.2012 herangezogen werden.

2.2 Darstellung der Ergebnisse

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird zwar als niedrig eingeschätzt, endpunktbezogen ergibt sich jedoch für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt Gesamtmortalität wird wegen der hohen Anzahl an Therapiewechsler (auch zum 1. Datenschnitt) als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt. Die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden aufgrund des offenen Studiendesigns und der stark unterschiedlichen Behandlungsdauern als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt. Die Endpunkte SUE, CTCAE Grad 3 bis 4 sowie Abbruch wegen UE werden wegen der zwischen den Studienarmen stark unterschiedlichen Behandlungsdauern ebenfalls als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt.

Ergebnisse

Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Pomalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason mit HD-Dexamethason zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 2: Ergebnisse Mortalität (Überlebenszeitanalysen) – RCT, direkter Vergleich:
Pomalidomid + ND-Dexamethason vs. HD-Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Pomalidomid + ND-Dexamethason		HD-Dexamethason		Pomalidomid + ND Dexamethason vs. HD-Dexamethason
	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen W [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen W [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Studie MM-003					
Mortalität					
Gesamt mortalität					
1. Datenschnitt (07.09.2012)	302	n.e. [48,1; n.e.] 76 (25,2)	153	34 [23,4; 39,9] 58 (37,9)	0,53 [0,37; 0,74]; < 0,001
2. Datenschnitt (01.03.2013)	302	54 ^a [45,3; 66,4] 147 (48,7) ^a	153	34,9 ^a [29,9; 39,1] 86 (56,2) ^a	0,70 [0,54; 0,92]; 0,009 ^a
a: Diskrepanz zwischen Angaben in Modul 4 und 5 des Dossiers, dargestellt sind die Angaben aus Modul 5 HD: hoch dosiert; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; ND: niedrig dosiert; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus; W: Wochen					

Tabelle 3: Ergebnisse Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Überlebenszeitanalysen) – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + ND-Dexamethason vs. HD-Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pomalidomid + ND-Dexamethason		HD-Dexamethason		Pomalidomid + ND-Dexamethason vs. HD-Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Tagen T [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Tagen T [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Studie MM-003 (2. Datenschnitt)					
Morbidität					
Symptomatik (EORTC-QLQ-C30)					
Fatigue	289	57,0 [56,00; 64,00] 166 (57,4)	144	57,0 [37,00; 58,00] 71 (49,3)	0,77 [0,58; 1,02]; 0,052
Übelkeit / Erbrechen	289	197,0 [143,00; 338,00] 103 (35,6)	144	197,0 [127,00; n.e.] 30 (20,8)	1,13 [0,75; 1,71]; 0,547
Schmerzen	289	92,0 [85,00; 140,00] 136 (47,1)	144	67,0 [57,00; 141,00] 56 (38,9)	0,75 [0,55; 1,03]; 0,070
Dyspnoe	289	76,0 [60,00; 113,00] 154 (53,3)	144	84,0 [57,00; 222,00] 50 (34,7)	1,17 [0,85; 1,61]; 0,330
Schlafstörungen	289	169,0 [123,00; 257,00] 114 (39,4)	144	57,0 [37,00 64,00] 64 (44,4)	0,48 [0,35; 0,65]; < 0,001
Appetitlosigkeit	289	197,0 [142,00; 254,00] 108 (37,4)	144	131,0 [91,00; 222;00] 40 (27,8)	0,79 [0,55; 1,14]; 0,200
Obstipation	289	86,0 [59,00; 121,00] 134 (46,4)	144	265,0 [92,00; n.e.] 30 (20,8)	1,85 [1,24; 2,75]; 0,002
Diarrhö	289	255,0 [206,00; 462,00] 85 (29,4)	144	141,0 [106,00; 317,00] 30 (20,8)	0,72 [0,47; 1,10]; 0,122
Symptomatik (EORTC-QLQ-MY20)					
Krankheits- symptome	289	115,0 [89,00; 143,00] 135 (46,7)	144	86,0 [66,00; 141,00] 55 (38,2)	0,76 [0,55; 1,04]; 0,080
Nebenwirkungen der Behandlung	289	89,0 [71,00; 120,00] 143 (49,5)	144	71,0 [57,00; 86,00] 63 (43,8)	0,72 [0,53; 0,97]; 0,026

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ergebnisse Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Überlebenszeitanalysen) – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + ND-Dexamethason vs. HD-Dexamethason (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pomalidomid + ND-Dexamethason		H-Dexamethason		Pomalidomid + ND-Dexamethason vs. HD-Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Tagen T [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Tagen T [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC-QLQ-C30					
Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität	289	65,0 [58,00; 86,00] 158 (54,7)	144	57,0 [34,00; 76,00] 64 (44,4)	0,80 [0,60; 1,07]; 0,117
Körperliche Funktion	289	113,0 [86,00; 176,00] 141 (48,8)	144	58,0 [57,00; 84,00] 61 (42,4)	0,63 [0,47; 0,86]; 0,002
Rollenfunktion	289	85,0 [64,00; 108,00] 154 (53,3)	144	57,0 [46,00; 62,00] 69 (47,9)	0,64 [0,48; 0,86]; 0,002
Emotionale Funktion	289	145,0 [114,00; 230,00] 122 (42,2)	144	64,0 [57,00; 112,00] 59 (41,0)	0,57 [0,41; 0,79]; < 0,001
Soziale Funktion	289	85,0 [58,00; 100,00] 149 (51,6)	144	57,0 [37,00; 85,00] 63 (43,8)	0,80 [0,59; 1,08]; 0,123
Kognitive Funktion	289	85,0 [58,00; 112,00] 155 (53,6)	144	58,0 [57,00; 69,00] 64 (44,4)	0,78 [0,58; 1,05]; 0,091
EORTC-QLQ-MY20					
Zukunftsperspektiven	289	127,0 [97,00; 229,00] 121 (41,9)	144	66,0 [57,00; 120,00] 54 (37,5)	0,66 [0,47; 0,91]; 0,009
Körperbild	289	203,0 [150,00; 337,00] 103 (35,6)	144	109,0 [64,00; 219,00] 47 (32,6)	0,68 [0,48; 0,96]; 0,027
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HD: hoch dosiert; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; ND: niedrig dosiert; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-C30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus; T: Tage					

Tabelle 4: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT direkter Vergleich: Pomalidomid + ND-Dexamethason vs. HD-Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Pomalidomid + ND-Dexamethason		HD-Dexamethason		Pomalidomid + ND-Dexamethason vs. HD-Dexamethason
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Studie MM-003					
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	300	297 (99,0)	150	149 (99,3)	
SUE	300	183 (61,0)	150	80 (53,3)	1,14 [0,96; 1,36]; 0,126
Schwere UE (CTCAE Grad 3 bis 4)	300	259 (86,3)	150	127 (84,7)	1,02 [0,94; 1,11]; 0,736
Abbruch wegen UE	300	31 (10,3)	150	16 (10,7)	0,97 [0,55; 1,71]; 0,949
a: eigene Berechnung, asymptotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [10]) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HD: hoch dosiert; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; ND: niedrig dosiert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigte die Studie MM-003 zum 1. Datenschnitt einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Pomalidomid. Dieser zeigt sich auch beim 2. Datenschnitt, wobei der Effekt zum 2. Datenschnitt aufgrund der hohen Anzahl Therapiewechsler von geringerer Aussagekraft ist.

Morbidität

Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)

Für den Endpunkt **Schlafstörungen** zeigte die Studie MM-003 einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Pomalidomid.

Für den Endpunkt **Obstipation** zeigte die Studie MM-003 einen statistisch signifikanten Effekt zum Nachteil von Pomalidomid.

Für die Endpunkte **Fatigue, Übelkeit / Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Diarrhö** und **Appetitlosigkeit** zeigte die Studie MM-003 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.

Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-MY20)

Für den Endpunkt **Krankheitssymptome** zeigte die Studie MM-003 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.

Für den Endpunkt **Nebenwirkungen der Behandlung** zeigte die Studie MM-003 einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Pomalidomid.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)

Für die Endpunkte **körperliche Funktion, emotionale Funktion** und **Rollenfunktion** zeigte die Studie MM-003 jeweils einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Pomalidomid.

Für die Endpunkte **allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität, soziale Funktion** und **kognitive Funktion** zeigte die Studie MM-003 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-MY20)

Für die Endpunkte **Zukunftsperspektiven** und **Körperbild** zeigte die Studie MM-003 jeweils einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Pomalidomid.

Nebenwirkungen

Wegen der zwischen den Studienarmen stark unterschiedlich langen Beobachtungszeiten ist eine quantitative Interpretation der Ergebnisse zu den Endpunkten SUE und CTCAE Grad 3 und 4 auf Basis der Raten nicht sinnvoll. Der pU hat dieses Problem nicht adressiert und für den 2. Datenschnitt keine Überlebenszeitanalysen zu diesen Endpunkten vorgelegt (auch nicht für den 3. Datenschnitt zum 01.09.2013). Trotz der längeren Beobachtungsdauer im Pomalidomidarm zeigte sich allerdings für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad 3 bis 4) und Abbrüche wegen UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Daher lässt sich ein relevanter Nachteil für Pomalidomid für diese Endpunkte ausschließen.

Auch zu spezifischen UE hat der pU für den 2. Datenschnitt keine Überlebenszeitanalysen vorgelegt (für den 3. Datenschnitt nur selektiv für Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 und 4). Die Angaben zu spezifischen UE sind daher lediglich ergänzend in Anhang B dargestellt.

2.3 Zusammenfassung

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt in der Übersicht die positiven und negativen Effekte, die sich aus der Studie MM-003 für Pomalidomid in Kombination mit einer niedrigdosierten Dexamethason-Therapie im Vergleich zu einer hochdosierten Dexamethason-Therapie ergeben.

Tabelle 5: Positive und negative Effekte für Pomalidomid in Kombination mit einer niedrigdosierten Dexamethason-Therapie im Vergleich zu einer hochdosierten Dexamethason-Therapie – Studie MM-003

Positive Effekte	Negative Effekte
<p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <p>gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ EORTC-QLQ-C30: körperliche Funktion, emotionale Funktion, Rollenfunktion ▪ EORTC-QLQ-MY20: Zukunftsperspektiven, Körperbild <p>nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ EORTC-QLQ-C30: Schlafstörungen ▪ EORTC-QLQ-MY20: Nebenwirkungen der Behandlung 	<p>nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome: EORTC-QLQ-C30: Obstipation</p>

In der Gesamtschau ergibt sich ein Vorteil für Pomalidomid in Kombination mit einer niedrigdosierten Dexamethason-Therapie gegenüber einer Hochdosis-Dexamethason-Therapie, wobei in der zugrunde liegenden Studie MM-003 Dexamethason im Vergleichsarm nicht konform zu den Angaben in der Fachinformation von Dexamethason eingesetzt wurde.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pomalidomid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-42 [online]. 23.12.2015 [Zugriff: 18.01.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 351). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-42_Pomalidomid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Celgene. Pomalidomid (Imnovid): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Innovid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 29.09.2015 [Zugriff: 15.02.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1164/2015-09-29_Modul4A_Pomalidomid.pdf.
3. AbZ-Pharma. Dexa-CT 4 mg / 8 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 07.2015 [Zugriff: 01.12.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
4. Celgene Corporation. Pomalidomide: a phase 3, multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in subjects with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma; study CC-4047-MM-003; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2013.
5. Celgene Corporation. Pomalidomide: a phase 3, multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in subjects with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma; study CC-4047-MM-003; clinical study report [unveröffentlicht]. Celgene Corporation; 2013.
6. Celgene Corporation. Pomalidomide: a phase 3, multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in subjects with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma; study CC-4047-MM-003; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2014.
7. Celgene Corporation. Pomalidomide: a phase 3, multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in subjects with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma; study CC-4047-MM-003; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2015.
8. Celgene. Innovid Hartkapseln: Fachinformation [online]. 05.2015. URL: <http://www.fachinfo.de/>.

9. Celgene. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 351: Pomalidomid; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-42. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/194/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

10. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

Anhang A – Folgetherapien und Behandlungsdauer in der Studie MM-003

Tabelle 6: Übersicht der Folgetherapien zur Behandlung des multiplen Myeloms in der Studie MM-003

Celgene Corporation
Protocol: CC-4047-MM-003

Page 1 of 3
Cutoff Date: 01Mar2013

Table 14.2.12.1 UM
Summary of Subsequent Anti Myeloma Therapy- (Intent-to-Treat Population)

Preferred Term [1]	POM+LD-DEX (N=302)	HD-DEX (N=153)	Overall (N=455)
Subjects Who Used at Least One Post Anti-Myeloma Drug	119 (39.4)	88 (57.5)	207 (45.5)
DEXAMETHASONE	76 (25.2)	33 (21.6)	109 (24.0)
CYCLOPHOSPHAMIDE	51 (16.9)	15 (9.8)	66 (14.5)
BORTEZOMIB	45 (14.9)	17 (11.1)	62 (13.6)
BENDAMUSTINE	31 (10.3)	11 (7.2)	42 (9.2)
MELPHALAN	24 (7.9)	7 (4.6)	31 (6.8)
THALIDOMIDE	22 (7.3)	6 (3.9)	28 (6.2)
PREDNISONE	18 (6.0)	9 (5.9)	27 (5.9)
LENALIDOMIDE	14 (4.6)	5 (3.3)	19 (4.2)
ETOPOSIDE	9 (3.0)	3 (2.0)	12 (2.6)
METHYLPREDNISOLONE	9 (3.0)	2 (1.3)	11 (2.4)
DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE	8 (2.6)	2 (1.3)	10 (2.2)
CARFILZOMIB	7 (2.3)	0 (0.0)	7 (1.5)
CISPLATIN	6 (2.0)	2 (1.3)	8 (1.8)
DOXORUBICIN	6 (2.0)	3 (2.0)	9 (2.0)
PREDNISOLONE	5 (1.7)	2 (1.3)	7 (1.5)
VINCRIStINE	5 (1.7)	1 (0.7)	6 (1.3)
BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS	3 (1.0)	1 (0.7)	4 (0.9)
ELOTUZUMAB	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.7)

[1] Preferred terms are based on WHOCD March 2011. They are listed in descending order of frequency of POM+LD-DEX Group.
This table is generated by ADATM and ADSL analysis datasets.
Program Path: S:\FRD\projects\CC-4047\CC-4047-MM-003\Programs\Tables\CSR_Label_Update\ipam01.sas
Run Date: 15OCT2013

Data Extraction Date: 11SEP13:13:13:56

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Übersicht der Folgetherapien zur Behandlung des multiplen Myeloms in der Studie MM-003 (Fortsetzung)

Celgene Corporation
Protocol: CC-4047-MM-003

Page 2 of 3
Cutoff Date: 01Mar2013

Table 14.2.12.1 UM
Summary of Subsequent Anti Myeloma Therapy- (Intent-to-Treat Population)

Preferred Term [1]	POM+LD-DEX (N=382)	HD-DEX (N=153)	Overall (N=455)
BLOOD AND RELATED PRODUCTS	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
LOMUSTINE	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
MONOCLONAL ANTIBODIES	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
ANTINEOPLASTIC AGENTS	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
BUSULFAN	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
CARMUSTINE	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
CYTARABINE	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
DENOSUMAB	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
DEXAMETHASONE ACETATE	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
ENZYME INHIBITORS	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
HYDROCORTISONE	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
INTERFERON	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
INVESTIGATIONAL DRUG	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
LIPOSOMAL DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
MARIZOMIB	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
PAMIDRONATE DISODIUM	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
PROTEIN KINASE INHIBITORS	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
RITUXIMAB	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)

[1] Preferred terms are based on WHOCD March 2011. They are listed in descending order of frequency of POM+LD-DEX Group.

This table is generated by ADATM and ADSL analysis datasets.

Program Path: S:\PRD\projects\CC-4047\CC-4047-MM-003\Programs\Tables\CSR_Label_Update\rpamt01.sas

Run Date: 15OCT2013

Data Extraction Date: 11SEP13:13:13:56

Tabelle 6: Übersicht der Folgetherapien zur Behandlung des multiplen Myeloms in der Studie MM-003(Fortsetzung)

Celgene Corporation
Protocol: CC-4047-MM-003

Page 3 of 3
Cutoff Date: 01Mar2013

Table 14.2.12.1 UM
Summary of Subsequent Anti Myeloma Therapy- (Intent-to-Treat Population)

Preferred Term [1]	POM+LD-BEX (N=302)	HD-BEX (N=153)	Overall (N=455)
THIOTEPA	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
VINCRIStINE SULFATE	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
VINDESINE	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
VORINOSTAT	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
ZOLEDRONIC ACID	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.2)
DOXYCYCLINE	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.2)
ONDANSETRON	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.2)
PARACETAMOL	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.2)
POMALIDOMIDE	0 (0.0)	72 (47.1)	72 (15.8)

[1] Preferred terms are based on WHOCD March 2011. They are listed in descending order of frequency of POM+LD-BEX Group.

This table is generated by ADATM and ADSL analysis datasets.

Program Path: S:\PRD\projects\CC-4047\CC-4047-MM-003\Programs\Tables\CSR_Label_Update\rpamt01.sas

Run Date: 15OCT2013

Data Extraction Date: 11SEP13:13:13:56

Tabelle 7: Übersicht der Behandlungsdauer in der Studie MM-003 zum 2. Datenschnitt (01.03.2013)

Celgene Corporation
Protocol: CC-4047-MM-003

Page 1 of 1
Cutoff Date: 01Mar2013

Table 14.1.2.1 UM
Summary of Treatment Duration for Overall Treatment - (Safety Population)

	POM+LD-DEX (N=300)	HD-DEX (N=150)	Overall (N=450)
Treatment Duration (Weeks) [1]			
n	300	150	450
Mean	24.0	13.3	20.5
SD	18.26	12.56	17.32
Median	18.2	8.0	13.7
Min, Max	0.4, 93.1	0.7, 69.3	0.4, 93.1
Treatment Duration (Weeks) [1] n(%)			
LESS THAN 1 WEEK	3 (1.0)	3 (2.0)	6 (1.3)
1 TO <4 WEEKS	12 (4.0)	10 (6.7)	22 (4.9)
4 TO <8 WEEKS	41 (13.7)	44 (29.3)	85 (18.9)
8 TO <12 WEEKS	38 (12.7)	39 (26.0)	77 (17.1)
12 TO <16 WEEKS	37 (12.3)	14 (9.3)	51 (11.3)
16 TO <20 WEEKS	25 (8.3)	11 (7.3)	36 (8.0)
20 TO <24 WEEKS	14 (4.7)	3 (2.0)	17 (3.8)
24 TO <28 WEEKS	13 (4.3)	7 (4.7)	20 (4.4)
28 TO <32 WEEKS	18 (6.0)	7 (4.7)	25 (5.6)
32 TO <36 WEEKS	25 (8.3)	1 (0.7)	26 (5.8)
36 TO <40 WEEKS	17 (5.7)	3 (2.0)	20 (4.4)
40 TO <44 WEEKS	12 (4.0)	1 (0.7)	13 (2.9)
44 TO <48 WEEKS	6 (2.0)	2 (1.3)	8 (1.8)
48 TO <52 WEEKS	10 (3.3)	1 (0.7)	11 (2.4)
52 TO <56 WEEKS	9 (3.0)	1 (0.7)	10 (2.2)
56 TO <60 WEEKS	5 (1.7)	2 (1.3)	7 (1.6)
60 TO <64 WEEKS	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)
>=64 WEEKS	13 (4.3)	1 (0.7)	14 (3.1)
Number of Cycles on Study Medications			
n	300	150	450
Mean	5.9	3.5	5.1
SD	4.35	2.99	4.11
Median	5.0	2.0	4.0
Min, Max	1.0, 23.0	1.0, 17.0	1.0, 23.0

[1] Treatment duration is calculated by [(last cycle end date of the study drug) - (the first dose date of the study drug) + 1]/7.

This table is generated by ADEX and ADSL analysis datasets.

Program Path: S:\PRD\projects\CC-4047\CC-4047-MM-003\Programs\Tables\CSR_Label_Update\rex01.sas

Run Date: 15OCT2013

Data Extraction Date: 11SEP13:13:13:56

Tabelle 8: Übersicht der Behandlungsdauer in der Studie MM-003 zum 3. Datenschnitt (01.09.2013)

Celgene Corporation
Protocol: CC-4047-MM-003

Page 1 of 1
Cutoff Date:01SEP2013

Table 14.1.2.1 UM
Summary of Treatment Duration for Overall Treatment - (Safety Population)

	POM+LD-DEX (N=300)	HD-DEX (N=150)	Overall (N=450)
Treatment Duration (Weeks) [1]			
n	300	150	450
Mean	28.1	14.7	23.6
SD	24.68	16.57	23.16
Median	18.2	8.0	13.7
Min, Max	0.4, 114.1	0.7, 95.3	0.4, 114.1
Treatment Duration (Weeks) [1] n(%)			
LESS THAN 1 WEEK	3 (1.0)	3 (2.0)	6 (1.3)
1 TO <4 WEEKS	12 (4.0)	10 (6.7)	22 (4.9)
4 TO <8 WEEKS	41 (13.7)	44 (29.3)	85 (18.9)
8 TO <12 WEEKS	38 (12.7)	39 (26.0)	77 (17.1)
12 TO <16 WEEKS	37 (12.3)	14 (9.3)	51 (11.3)
16 TO <20 WEEKS	25 (8.3)	11 (7.3)	36 (8.0)
20 TO <24 WEEKS	14 (4.7)	3 (2.0)	17 (3.8)
24 TO <28 WEEKS	12 (4.0)	7 (4.7)	19 (4.2)
28 TO <32 WEEKS	15 (5.0)	4 (2.7)	19 (4.2)
32 TO <36 WEEKS	12 (4.0)	1 (0.7)	13 (2.9)
36 TO <40 WEEKS	11 (3.7)	1 (0.7)	12 (2.7)
40 TO <44 WEEKS	12 (4.0)	0 (0.0)	12 (2.7)
44 TO <48 WEEKS	8 (2.7)	2 (1.3)	10 (2.2)
48 TO <52 WEEKS	3 (1.0)	1 (0.7)	4 (0.9)
52 TO <56 WEEKS	9 (3.0)	0 (0.0)	9 (2.0)
56 TO <60 WEEKS	9 (3.0)	4 (2.7)	13 (2.9)
60 TO <64 WEEKS	8 (2.7)	3 (2.0)	11 (2.4)
>=64 WEEKS	31 (10.3)	3 (2.0)	34 (7.6)
Number of Cycles on Study Medications			
n	300	150	450
Mean	6.9	3.8	5.9
SD	5.91	3.84	5.51
Median	5.0	2.0	4.0
Min, Max	1.0, 29.0	1.0, 23.0	1.0, 29.0

[1] Treatment duration is calculated by [(last cycle end date of the study drug) - (the first dose date of the study drug) + 1]/7.

This table is generated by ADEX and ADSL analysis datasets.

Program Path: S:\DEV\projects\CC-4047\CC-4047-MM-003\Programs\Tables\CSR_Label_Update\rex01.sas

Run Date: 25NOV2013

Data Extraction Date: 13NOV13:08:49:51

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen, naive Proportionen von Patienten mit Ereignissen

Tabelle 9: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + ND-Dexamethason vs. HD-Dexamethason

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pomalidomid + ND-Dexamethason N = 300	HD-Dexamethason N = 150
Studie MM-003		
Gesamtrate UE	297 (99,0)	149 (99,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	229 (76,3)	101 (67,3)
Anämie	156 (52,0)	78 (52,0)
Neutropenie	154 (51,3)	31 (20,7)
Thrombozytopenie	89 (29,7)	44 (29,3)
Leukopenie	38 (12,7)	8 (5,3)
febrile Neutropenie	28 (9,3)	0 (0)
Lymphopenie	13 (4,3)	8 (5,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	224 (74,7)	96 (64,0)
Ermüdung	101 (33,7)	41 (27,3)
Fieber	80 (26,7)	35 (23,3)
Asthenie	50 (16,7)	28 (18,7)
Ödem peripher	52 (17,3)	17 (11,3)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	35 (11,7)	16 (10,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	203 (67,7)	79 (52,7)
Infektion der oberen Atemwege	48 (16,0)	11 (7,3)
Pneumonie	45 (15,0)	16 (10,7)
Bronchitis	30 (10,0)	8 (5,3)
Nasopharyngitis	25 (8,3)	1 (0,7)
Harnwegsinfektion	16 (5,3)	12 (8,0)
Atemwegsinfektion	18 (6,0)	5 (3,3)
Infektion der unteren Atemwege	8 (2,7)	8 (5,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	178 (59,3)	63 (42,0)
Diarrhoe	66 (22,0)	28 (18,7)
Obstipation	65 (21,7)	22 (14,7)
Übelkeit	45 (15,0)	17 (11,3)
Erbrechen	23 (7,7)	6 (4,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + ND-Dexamethason vs. HD-Dexamethason (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pomalidomid + ND-Dexamethason N = 300	HD-Dexamethason N = 150
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	162 (54,0)	84 (56,0)
Rückenschmerzen	59 (19,7)	24 (16,0)
Knochenschmerzen	54 (18,0)	21 (14,0)
Muskelspasmen	46 (15,3)	11 (7,3)
Muskelschwäche	9 (3,0)	20 (13,3)
Arthralgie	26 (8,7)	7 (4,7)
Myopathie	3 (1,0)	11 (7,3)
Schmerz in einer Extremität	20 (6,7)	9 (6,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	151 (50,3)	49 (32,7)
Husten	60 (20,0)	15 (10,0)
Dyspnoe	59 (19,7)	22 (14,7)
Epistaxis	28 (9,3)	16 (10,7)
Belastungsdyspnoe	18 (6,0)	3 (2,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	117 (39,0)	65 (43,3)
Appetit vermindert	38 (12,7)	12 (8,0)
Hyperkalziämie	21 (7,0)	16 (10,7)
Hypokaliämie	28 (9,3)	12 (8,0)
Hyperglykämie	18 (6,0)	13 (8,7)
Dehydratation	16 (5,3)	10 (6,7)
Hypokalziämie	12 (4,0)	9 (6,0)
Erkrankungen des Nervensystems	129 (43,0)	56 (37,3)
Schwindelgefühl	37 (12,3)	14 (9,3)
periphere sensorische Neuropathie	24 (8,0)	4 (2,7)
Kopfschmerz	23 (7,7)	8 (5,3)
Tremor	17 (5,7)	2 (1,3)
Psychiatrische Erkrankungen	88 (29,3)	56 (37,3)
Schlaflosigkeit	32 (10,7)	32 (21,3)
Verwirrheitszustand	13 (4,3)	10 (6,7)
Angst	11 (3,7)	9 (6,0)
Agitiertheit	15 (5,0)	7 (4,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	94 (31,3)	28 (18,7)
Ausschlag	23 (7,7)	2 (1,3)
Pruritus	22 (7,3)	5 (3,3)
Hyperhidrosis	15 (5,0)	1 (0,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Häufige UE (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + ND-Dexamethason vs. HD-Dexamethason (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pomalidomid + ND-Dexamethason N = 300	HD-Dexamethason N = 150
Untersuchungen	86 (28,7)	31 (20,7)
Kreatinin im Blut erhöht	17 (5,7)	8 (5,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	15 (5,0)	1 (0,7)
Gefäßerkrankungen	54 (18,0)	21 (14,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	52 (17,3)	24 (16,0)
Nierenversagen akut	14 (4,7)	9 (6,0)
Nierenversagen	15 (5,0)	5 (3,3)
Herzerkrankungen	48 (16,0)	24 (16,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	41 (13,7)	18 (12,0)
Augenerkrankungen	37 (12,3)	16 (10,7)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	17 (5,7)	7 (4,7)
a: MedDRA Version 14.0 HD: hoch dosiert; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; ND: niedrig dosiert; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 10: Häufige SUE ($\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + ND-Dexamethason vs. HD-Dexamethason

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pomalidomid + ND-Dexamethason N = 300	HD-Dexamethason N = 150
Studie MM-003		
Gesamtrate SUE	183 (61,0)	80 (53,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	96 (32,0)	39 (26,0)
Pneumonie	39 (13,0)	13 (8,7)
Sepsis	7 (2,3)	3 (2,0)
Infektion der oberen Atemwege	6 (2,0)	1 (0,7)
Infektion der unteren Atemwege	5 (1,7)	4 (2,7)
Septischer Schock	3 (1,0)	6 (4,0)
Harnwegsinfektion	0 (0)	5 (3,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	57 (19,0)	22 (14,7)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	26 (8,7)	12 (8,0)
Fieber	23 (7,7)	7 (4,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	33 (11,0)	14 (9,3)
febrile Neutropenie	17 (5,7)	0 (0)
Anämie	10 (3,3)	7 (4,7)
Neutropenie	9 (3,0)	1 (0,7)
Thrombozytopenie	6 (2,0)	4 (2,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	25 (8,3)	10 (6,7)
Nierenversagen akut	11 (3,7)	7 (4,7)
Nierenversagen	8 (2,7)	1 (0,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	25 (8,3)	8 (5,3)
Knochenschmerzen	10 (3,3)	1 (0,7)
Rückenschmerzen	8 (2,7)	2 (1,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	22 (7,3)	12 (8,0)
Hyperkalziämie	13 (4,3)	5 (3,3)
Hyperglykämie	1 (0,3)	3 (2,0)
Erkrankungen des Nervensystems	19 (6,3)	10 (6,7)
Herzkrankungen	18 (6,0)	8 (5,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	20 (6,7)	8 (5,3)
Dyspnoe	7 (2,3)	1 (0,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (4,0)	5 (3,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Häufige SUE ($\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + ND-Dexamethason vs. HD-Dexamethason

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pomalidomid + ND-Dexamethason N = 300	HD-Dexamethason N = 150
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (4,0)	4 (2,7)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	7 (2,3)	5 (3,3)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (1,3)	4 (2,7)
Verwirrheitszustand	3 (1,0)	3 (2,0)
Gefäßerkrankungen	7 (2,3)	1 (0,7)
Untersuchungen	3 (1,0)	3 (2,0)
a: MedDRA Version 14.0 HD: hoch dosiert; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; ND: niedrig dosiert; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 11: Häufige Abbrüche wegen UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + ND-Dexamethason vs. HD-Dexamethason

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pomalidomid + ND-Dexamethason ^b N = 300	HD-Dexamethason N = 150
Studie MM-003		
Gesamtrate Abbrüche wegen UE	28 (9,3)	16 (10,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (2,7)	4 (2,7)
Infektion der unteren Atemwege	0 (0)	2 (1,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (1,3)	0 (0)
Thrombozytopenie	3 (1,0)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (1,0)	1 (0,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (0,7)	2 (1,3)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,3)	2 (1,3)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,3)	2 (1,3)
a: MedDRA Version 14.0 b: UE die zum Abbruch von Dexamethason führten HD: hoch dosiert; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; ND: niedrig dosiert; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 12: Häufige UE mit CTCAE-Grad 3 bis 4 ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + ND-Dexamethason vs. HD-Dexamethason

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pomalidomid + ND-Dexamethason N = 300	HD-Dexamethason N = 150
Studie MM-003		
Gesamtrate Häufige UE mit CTCAE-Grad 3 bis 4	259 (86,3)	127 (84,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	203 (67,7)	85 (56,7)
Neutropenie	145 (48,3)	24 (16,0)
Anämie	98 (32,7)	58 (38,7)
Thrombozytopenie	66 (22,0)	39 (26,0)
febrile Neutropenie	28 (9,3)	0 (0)
Leukopenie	27 (9,0)	5 (3,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	90 (30,0)	36 (24,0)
Pneumonie	38 (12,7)	12 (8,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	62 (20,7)	37 (24,7)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	24 (8,0)	12 (8,0)
Asthenie	11 (3,7)	10 (6,7)
Ermüdung	16 (5,3)	9 (6,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	58 (19,3)	33 (22,0)
Hyperglykämie	11 (3,7)	11 (7,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	49 (16,3)	30 (20,0)
Knochenschmerzen	22 (7,3)	7 (4,7)
Rückenschmerzen	15 (5,0)	6 (4,0)
Untersuchungen	40 (13,3)	12 (8,0)
Erkrankungen des Nervensystems	30 (10,0)	18 (12,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	36 (12,0)	13 (8,7)
Dyspnoe	15 (5,0)	7 (4,7)
Psychiatrische Erkrankungen	17 (5,7)	15 (10,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	24 (8,0)	10 (6,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	22 (7,3)	8 (5,3)
Herzkrankungen	17 (5,7)	10 (6,7)
a: MedDRA Version 14.0 b: CTCAE Version: 4.0 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HD: hoch dosiert; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; ND: niedrig dosiert; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		