

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pomalidomid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.06.2019 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pomalidomid

| Indikation   | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>  |
|--|--|
| erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin</li> <li>oder</li> <li>▪ <b>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</b></li> <li>oder</li> <li>▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> </ul> |
| <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.<br/>                     G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> |  |

Der pU wählt Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Bortezomib + Dexamethason) als Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

## **Ergebnisse**

### ***Studienpool und Studiencharakteristika***

In die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Studie MM-007 eingeschlossen.

Die Studie MM 007 ist eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit multiplem Myelom nach 1 bis 3 Vortherapien – darunter Lenalidomid für  $\geq 2$  konsekutive Zyklen –, die eine Krankheitsprogression während oder nach der letzten Vorbehandlung hatten. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem im Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0, 1 oder 2 sein. Eine vorherige Stammzelltransplantation oder die Nichteignung für eine Stammzelltransplantation (eine Voraussetzung laut Fachinformation für Bortezomib) war zwar kein Einschlusskriterium; es wird jedoch aufgrund des Therapiealgorithmus in den Leitlinien davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation für Patientinnen und Patienten ohne Stammzelltransplantation beim Studieneinschluss nicht indiziert war.

Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis von 1:1 randomisiert den beiden Behandlungsarmen zugeteilt: 281 Patientinnen und Patienten in den Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason-Arm und 278 Patientinnen und Patienten in den Bortezomib + Dexamethason-Arm.

Die Studienbehandlung entspricht weitgehend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation für Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason. Die wichtigste Abweichung liegt im Bortezomib + Dexamethason-Arm vor, da die Behandlung mit Bortezomib nicht nach der in der Fachinformation für Bortezomib empfohlenen maximalen Anzahl von 8 Zyklen beendet wurde. Darüber hinaus erhielten im Bortezomib + Dexamethason-Arm die Patientinnen und Patienten im Alter von  $> 75$  Jahren 10 mg/Tag Dexamethason und nicht die in der Fachinformation für Bortezomib empfohlenen 20 mg/Tag.

Die Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation wurde unter anderem beim Eintritt einer Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität beendet. Antimyeloische Folgebehandlungen durften erst nach Eintritt einer Progression gegeben werden. Der Wechsel vom Kontroll- in den Interventionsarm war nicht als Studienmaßnahme vorgesehen.

Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Es liegen Auswertungen zu 2 Datenschnitten vor. Der 1. Datenschnitt war präspezifiziert für das PFS beim Erreichen von 320 Ereignissen (Progress oder Tod) und erfolgte am 26.10.2017. Der 2. Datenschnitt war nicht präspezifiziert und erfolgte am 15.09.2018 für das Gesamtüberleben auf Anforderung der Europäischen Arzneimittel-Agentur im Rahmen der Zulassungserweiterung von Pomalidomid.

Der pU legt für den 1. Datenschnitt Auswertungen zu allen patientenrelevanten Endpunkten vor, während er für den 2. Datenschnitt nur Auswertungen zum Gesamtüberleben und zu den Nebenwirkungen vorlegt. Für das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen werden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts und für die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität die Ergebnisse des 1. Datenschnitts herangezogen.

### ***Unsicherheiten der Studie MM-007***

#### *Anzahl Zyklen Bortezomib*

Gemäß der Fachinformation von Bortezomib können vorbehandelte Patientinnen und Patienten maximal 8 Behandlungszyklen mit Bortezomib + Dexamethason erhalten. Im Kontrollarm der Studie MM-007 war die Therapie mit Bortezomib + Dexamethason bei 39,6 % der Patientinnen und Patienten länger als 8 Zyklen. Der pU legt jedoch keine Informationen dazu vor, wie sich eine solche verlängerte Bortezomib-Gabe auf die Effekte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auswirkt.

Anhand der Angaben im Dossier ist der Einfluss der Bortezomib-Gaben über 8 Zyklen hinaus letztlich unklar. Der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) lassen sich keine Angaben zur Dauer einer Bortezomib-Therapie entnehmen, es wird empfohlen, die Patientinnen und Patienten bis 2 Zyklen nach dem besten Ansprechen zu behandeln.

Dennoch wird davon ausgegangen, dass die Möglichkeit der Gabe von Bortezomib über 8 Zyklen hinaus die Relevanz der Studie nicht infrage stellt. Diese Unsicherheit wird jedoch bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt und führt zu einer Einschränkung bei der Aussagesicherheit.

#### *Reduzierte Dexamethason-Dosis bei Patientinnen und Patienten > 75 Jahre*

In der Studie MM-007 wurde Dexamethason für Patientinnen und Patienten im Alter von > 75 Jahren in einer Dosis von 10 mg/Tag statt 20 mg/Tag gegeben. Diese Dosis steht im Einklang mit der Fachinformation für Pomalidomid, sie lässt sich aber nicht aus der Fachinformation für Bortezomib ableiten.

Die reduzierte Dosis des Dexamethasons betrifft 16,4 % der Patientinnen und Patienten des Bortezomib + Dexamethason-Arms. Anhand der vorliegenden Ergebnisse lässt sich die Auswirkung der Abweichung von der empfohlenen Dexamethason-Dosis auf das Gesamtergebnis der Dossierbewertung nicht abschätzen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die

reduzierte Dexamethason-Dosis die Interpretierbarkeit der Studie zwar verringert, aber nicht gänzlich infrage stellt.

### ***Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse***

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie MM-007 als niedrig, das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller Endpunkte außer dem Gesamtüberleben als hoch eingestuft.

Grund hierfür ist zum einen die fehlende Verblindung, zum anderen die unterschiedlich langen Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen. Für einige Endpunkte liegen zudem unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ( $\geq 1$  Wirkstoffkomponente) besteht zudem eine eingeschränkte Ergebnissicherheit wegen potenziell konkurrierender Ereignisse.

Die Aussagesicherheit der Studie ist zudem wegen der beschriebenen Unsicherheit aufgrund der Bortezomib-Anwendung und der reduzierten Dexamethason-Dosis im Vergleichsarm verringert. Dies führt dazu, dass anhand der Studie MM-007 maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden können. Endpunktspezifisch kann diese Bewertung abweichen.

### ***Ergebnisse***

#### ***Mortalität – Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### ***Morbidität – Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QOL-MY20 – Symptomskalen)***

Die Endpunkte der Symptomatik wurden mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QOL-MY20 erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte betrachtet.

Für den Endpunkt Verstopfung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason. Der Unterschied ist allerdings für einen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen bzw. Zusatznutzen von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein geringerer Nutzen bzw. Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Diarrhö, Krankheitssymptome und Nebenwirkungen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich

jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC-QLQ-C30- und QLQ-MY20-Funktionsskalen*

Die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte betrachtet.

Für die Endpunkte physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, Zukunftsperspektiven und Körperbild zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus und soziale Funktion zeigt sich ebenfalls jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Internationales-Staging-System(ISS)-Stadium. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium I oder II kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten mit ISS-Stadium III ergibt sich hingegen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason.

Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit  $> 1$  Regime kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten mit 1 Regime ergibt sich hingegen ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason.

*Nebenwirkungen*

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ( $\geq 1$  Wirkstoffkomponente) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pomalidomid + Bortezomib +

Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Spezifische UEs*

Für den Endpunkt periphere Neuropathie (SMQ, UE) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt venöses thromboembolisches Ereignis (SMQ, UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason.

Für den Endpunkt Neutropenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grade  $\geq 3$ ]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason. Für den Endpunkt ist trotz des hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Aussagesicherheit gegeben, da ein Effekt in der vorliegenden Größenordnung nicht allein durch unterschiedliche Beobachtungsdauern in den Behandlungsarmen zu erklären ist. Zudem tritt der Effekt bereits früh im Studienverlauf auf. Daher wird für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason abgeleitet.

#### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Pomalidomid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis der Gesamtpopulation ausschließlich negative Effekte von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit (Anhaltspunkte oder Hinweis) und unterschiedlichen Ausmaßes (gering bis erheblich) bei mehreren Endpunkten zu Nebenwirkungen, die der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zuzuordnen sind.

Für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich ein positiver Effekt für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium III (Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen im EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen, globaler Gesundheitsstatus) und ein negativer Effekt für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit 1 vorangegangenem Myelom-Therapieregime (Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen geringen Ausmaßes im EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen, soziale Funktion).

Die negativen Effekte durch die Nebenwirkungen überwiegen für die Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium III dabei den positiven Effekt im globalen Gesundheitsstatus. Daraus ergibt sich insgesamt ein geringerer Nutzen für die Gesamtpopulation. Dabei wird bei der Ableitung die Aussagesicherheit der übergeordneten Endpunkte der Nebenwirkungen (SUEs und schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) berücksichtigt und ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen abgeleitet.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben, einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pomalidomid.

Tabelle 3: Pomalidomid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation   | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>  | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--|---|
| erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin</li> <li>oder</li> <li>▪ <b>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</b></li> <li>oder</li> <li>▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> <li>oder</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> </ul> | Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen        |
| <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.<br/>                     G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> |  |   |

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.