

18. September 2019

---

## Celgene nimmt Stellung zur IQWiG-Nutzenbewertung für neue Pomalidomid-basierte Triplett-Kombinationstherapie beim multiplen Myelom

**Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat seine Empfehlung im Rahmen des laufenden Nutzenbewertungsverfahrens für Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet ab der zweiten Therapielinie des multiplen Myeloms veröffentlicht. Seit Mai 2019 ist Pomalidomid (IMNOVID<sup>®</sup>) auch in der Triplett-Kombinationstherapie mit Bortezomib und Dexamethason (PVd) zur Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben, zugelassen. Während das IQWiG in seiner Bewertung zu dem Schluss kommt, dass ein geringerer Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vorliegt, hat Celgene in seinem eingereichten Dossier einen Zusatznutzen für Pomalidomid in der Dreifach-Kombinationstherapie beansprucht.**

Das IQWiG ist dabei der Argumentation von Celgene hinsichtlich eines Zusatznutzens beim Endpunkt Gesamtüberleben unter Berücksichtigung der verzerrenden Effekte durch Folgetherapien auf die Studienpopulation nicht gefolgt. Weiterhin berücksichtigt aus Sicht von Celgene das IQWiG in seiner Bewertung wichtige patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte in der Indikation multiples Myelom nicht, wie beispielsweise das progressionsfreie Überleben (progression-free survival; PFS). Nach der mündlichen Anhörung im Oktober wird der endgültige Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur Nutzenbewertung im Dezember 2019 erwartet.

Der immunmodulierende Wirkstoff (immunomodulatory drug; IMiD<sup>®</sup>) Pomalidomid erhielt bereits im Jahr 2013 auf Basis der pivotalen Phase-III-Studie MM-003 (NIMBUS) (1) in Kombination mit Dexamethason eine EU-Zulassung beim multiplen Myelom ab der dritten Therapielinie. Grundlage der im Mai 2019 erteilten EU-Zulassung von Pomalidomid in der Triplett-Kombinationstherapie mit Bortezomib und Dexamethason (PVd) ab der zweiten Therapielinie sind die Daten der pivotalen Phase-III-Studie MM-007 (OPTIMISMM) (2).

### **Phase-III-Studiendaten belegen Zusatznutzen der Triplett-Kombinationstherapie**

Celgene sieht den Zusatznutzen seiner neu zugelassenen Triplett-Kombinationstherapie PVd auf Basis der Ergebnisse der Zulassungsstudie MM-007 gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) als belegt an. So waren im Vergleich zur Zweifachkombination bestehend aus Bortezomib und Dexamethason (Vd), welche eine der als zVT festgelegten Therapieoptionen darstellt, signifikante Verbesserungen bezogen auf wichtige patientenrelevante Endpunkte der Mortalität und Morbidität erreicht worden (3):

- Unter PVd zeigte sich unter Berücksichtigung der verzerrenden Effekte der Folgetherapien auf die Studienpopulation eine signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens gegenüber Vd um 19,4 Monate (PVd vs. Vd: 34,4 vs. 15,0 Monate, Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall, KI]: 0,66 [0,51; 0,86], p-Wert = 0,002).

- Zudem waren sowohl das mediane progressionsfreie Überleben (PvD vs. Vd: 11,2 vs. 7,1 Monate; HR [95 %-KI]: 0,61 [0,49; 0,77], p-Wert < 0,0001) um 4,1 Monate als auch die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression unter PvD gegenüber Vd um 5,3 Monate signifikant verlängert (PvD vs. Vd: 13,1 vs. 7,8 Monate, HR [95 %-KI]: 0,57 [0,45; 0,72], p-Wert < 0,001).

- Es zeigte sich darüber hinaus eine um 32,2 Prozentpunkte höhere und damit signifikant erhöhte Gesamtansprechrate für PvD (PvD vs. Vd: 82,2 vs. 50,0 %, p-Wert < 0,001).

- Die Symptomatik als auch die Lebensqualität waren unter PvD vergleichbar mit Vd und die Nebenwirkungen mit den bekannten Sicherheitsprofilen der Wirkstoffe übereinstimmend.

„Die Studienergebnisse bestätigen die bereits in der initialen Zulassungsstudie MM-003 gezeigten Vorteile von Pomalidomid beim Gesamtüberleben sowie dem progressionsfreien Überleben auch in der Triplett-Kombination und sind insbesondere für die wachsende Gruppe der Patienten, die bereits in der Erstlinientherapie mit Lenalidomid vorbehandelt wurden, von großer Bedeutung. Damit steht für diese Patienten nun bereits in der zweiten Linie eine Therapieoption zur Verfügung, die explizit für sie getestet wurde“, erklärt Prof. Dr. med. Katja Weisel, Oberärztin am Zentrum für Onkologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE).

Alle Patienten in der Studie MM-007 waren Lenalidomid-vorbehandelt (100 %) und mehrheitlich Lenalidomid-refraktär (70 %) (2). Die MM-007-Studie ist die erste Phase-III-Studie im frühen Rezidiv des multiplen Myeloms, die die Population der Lenalidomid-vorbehandelten bzw. Lenalidomid-refraktären Patienten ab der zweiten Therapielinie umfangreich untersucht hat und deren Studiendesign speziell auf Lenalidomid-vorbehandelte bzw. Lenalidomid-refraktäre Myelom-Patienten ausgerichtet war. Daher bildet die MM-007-Studie im Vergleich zu bisherigen Rezidivstudien den therapeutischen Bedarf dieser Patientengruppe im Versorgungsalltag besser ab (2, 4). „Die Lebensqualität blieb unter PvD für die Patienten erhalten, was angesichts eines Vergleichs zwischen einer Dreifach- und einer Zweifach-Kombinationstherapie als positiv zu bewerten ist. Die Nebenwirkungen sind uns aus der klinischen Erfahrung mit den Einzelsubstanzen bekannt – wir wissen also damit umzugehen“, so Prof. Dr. med. Katja Weisel weiter.

Insgesamt sieht Celgene einen beträchtlichen Zusatznutzen seiner neuen Pomalidomid-basierten Triplett-Kombinationstherapie gegenüber der zVT und ist überzeugt davon, dass mit PvD eine wichtige neue Therapieoption für Lenalidomid-vorbehandelte Myelom-Patienten zur Verfügung steht. Um jedoch der kontroversen Diskussion im G-BA zur Berücksichtigung von verzerrenden Effekten auf das Gesamtüberleben als auch zu den Endpunkten der Progression und des Ansprechens Rechnung zu tragen, wurde im eingereichten Dossier insgesamt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von PvD abgeleitet (3).

### **Hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen im frühen Rezidiv**

Trotz bestehender Behandlungsoptionen ist die Prognose von Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom weiterhin schlecht, insbesondere für Patienten, die bereits eine Refraktärität aufweisen (5, 6). Daher ist der therapeutische Bedarf an adäquaten Therapieregimen nach wie vor hoch. Da Lenalidomid zunehmend ab der ersten Therapielinie zum Einsatz kommt, steigt die Anzahl an Lenalidomid-vorbehandelten bzw. Lenalidomid-refraktären Patienten bereits ab der zweiten Therapielinie. „Besonders bei Patienten, die nicht mehr auf Lenalidomid ansprechen, besteht ein dringender Bedarf an neuen, wirksamen und verträglichen Therapien, welche den Betroffenen sowohl die Chance auf ein längeres Überleben als auch eine längere Progressionsfreiheit bieten kann“, sagt Lisa Kotschi, Vorsitzende der Patientenorganisation „Arbeitsgemeinschaft Multiples Myelom“. Nachdem sich Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason in der Behandlung von Myelom-Patienten ab der dritten Therapielinie erfolgreich im Behandlungsalltag etabliert hat, steht es im Rahmen des Triplett-Regimes nun auch ab der zweiten Therapielinie für Lenalidomid-vorbehandelte Patienten zur Verfügung. „Um dem heterogenen Krankheitsbild beim multiplen Myelom angemessen zu begegnen, wird eine Vielzahl an Behandlungsoptionen benötigt. In diesem Zusammenhang ist die Pomalidomid-basierte Triplett-Kombination als wichtige Erweiterung des Therapiespektrums für Patienten zu bewerten“, so Kotschi.

### **Finaler G-BA-Beschluss wird für Dezember 2019 erwartet**

Das Nutzenbewertungsverfahren gemäß § 35a SGB V für Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet wurde vom G-BA im Juni 2019 gestartet. Nach der mündlichen Anhörung im Oktober wird die finale Entscheidung des G-BA über den Zusatznutzen gegenüber der zVT für Dezember dieses Jahres erwartet und kann von der IQWiG-Empfehlung – wie vorangegangene Bewertungsverfahren gezeigt haben – abweichen. Bereits 2014 und 2016 bestätigte der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen für Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason gegenüber der

Vergleichstherapie hochdosiertes Dexamethason und sah einen Zusatznutzen für Patienten, für die hochdosiertes Dexamethason nicht geeignet war, als nicht belegt an (7).

Quelle: Celgene

#### Literatur:

(1) Miguel JS et al. *Lancet Oncol.* 2013; 14(11):1055-1066.

(2) Richardson PG et al. *Lancet Oncol.* 2019; 20(6):781-794.

(3) Celgene, Dossier zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V – Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Kombinationstherapie Multiples Myelom), vom 15. Juni 2019. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/467/>. [Letzter Zugriff: September 2019].

(4) Moreau P et al. *Blood Cancer Journal.* 2019; 9(4):38.

(5) Harousseau JL & Attal M. *Blood.* 2018; 130(8): 963-973.

(6) Kumar SK et al. *Leukemia.* 2017; 31(11): 2443-2448.

(7) Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pomalidomid, März 2016. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/194/#beschluesse>. [Letzter Zugriff: September 2019].