

Stand: Januar 2009

– Evaluation Innovativer Therapeutischer Alternativen – Ein Instrument zur Bewertung neuer Arzneimitteln hinsichtlich des klinischen Fortschritts  
Institut für Pharmakologie am Klinikum Bremen-Mitte in Kooperation mit der Arbeits- und Koordinierungsstelle Gesundheitsversorgungsforschung der Universität Bremen  
und der NEPI-Foundation der Lund-Universität Malmö. Förderung durch den GKV-Spitzenverband.  
www.evita-report.de

Wirkstoff	Therapeutischer Standard
<b>Lenalidomid</b> - ATC L04AX04 - Strukturanalogon von Thalidomid - Revlimid® von Celgene	- anthrazyklin- und/oder vincristinhaltes Schema (z.B. VAD, VAMP) - Bendamustin - Cyclophosphamid - Bortezomib - Dexamethason-Monotherapie - zweite autologe Stammzelltransplantation - Thalidomid
<b>Indikation</b>	
Refraktäres oder relapsierendes Multiples Myelom (rrMM), dem mindestens eine Therapie vorausgegangen sein muss  - Zulassung in Kombination mit Dexamethason - ICD-10 C90.-	<b>Patientenkollektiv, für das der Nutzen untersucht wurde</b>  Patienten mit rrMM, für die es außer der Monotherapie mit Dexamethason keine therapeutische Alternative gibt.

Therapeutisches Ziel: **Behandlung**, Krankheitschwere: **Krankheitskategorie I**, weil lebensbedrohlich

### Wirksamkeits-Aspekte

#### Den EVITA-Anforderungen genügende RCTs:

In zwei RCTs (Dimopoulos 2007, Weber 2007) wurde Lenalidomid als Add-on zum therapeutischen Standard mit Placebo verglichen: Lenalidomid+Dexamethason vs. Placebo+Dexamethason. Dexamethason gilt als therapeutischer Standard bei rrMM, allerdings nur, wenn es keine therapeutische Alternative mehr gibt (**Einschränkung des Indikationsumfangs**).

Da diese beiden Studien bezüglich des Studiendesigns, der primären Zielgröße, der Ein- und Ausschlusskriterien, der Patientenzahl, der Beobachtungszeit, der verantwortlichen Autoren, des Durchführungszeitraums und der Studienergebnisse nahezu identisch sind, werden sie in der EVITA-Evaluation **als eine Studie** gewertet.

In beiden Studien zeigte sich für die primäre Zielgröße „progressionsfreie Zeit“ (TTP) eine Überlegenheit für den Lenalidomid-Arm. Strenggenommen eine Surrogatzielgröße, wird die TTP hier als **patienten-relevante Zielgröße** angesehen, da jeweils auch ein verbessertes Gesamtüberleben (OS) (sekundäre Zielgröße) nachgewiesen wurde. (**Studiensetting A2**)

Da für TTP eine NNT-Berechnung nicht möglich ist, wird diese aus dem Prozentsatz der Gesamtansprechrate (OR) berechnet, da eine positive Korrelation zwischen diesen beiden Variablen angenommen wird. Daraus wurde eine NNT von 4 bezogen auf 1 Jahr berechnet, woraus ein **Modifikator von 1,5** resultiert (siehe Studienübersicht auf S.2).

Studien mit Nachweis einer Nichtunterlegenheit / Äquivalenz oder einer Unterlegenheit liegen nicht vor.

#### Den EVITA-Anforderungen NICHT genügende RCTs:

Den EVITA-Anforderungen nicht genügende Vergleichsstudien liegen nicht vor.

### Risiko-Aspekte

Für die Abschätzung des Risiko-Profiles von Lenalidomid werden die UAW-Daten aus den Studien extrahiert, die für die Wirksamkeits-Bewertung herangezogen wurden. Hierbei traten UAW mit Schweregraden 4 + 5 in einer Häufigkeit von bis zu 6,2% bzw. 2,9%, und UAW mit Schweregrad 3 in einer Häufigkeit von bis zu 35,0% bzw. 9,1% unter Lenalidomid+Dexamethason bzw. Placebo+Dexamethason auf. UAW mit Schweregraden 1 + 2 waren nicht angegeben, traten aber vermutlich mit einer Häufigkeit von >10% in beiden Studienarmen auf.

Wirksamkeitsprofil	Anzahl an RCT	Zielgröße	
		patienten-relevant	surrogat
<b>Überlegenheit</b>	0	0	0
	1	+5,0	+2,5
	≥2	+7,5	+3,75
<b>Nichtunterlegenheit / Äquivalenz</b> (bei Nachweis einer Überlegenheit in anderen RCTs)	0	0	0
	1	-1,67	-0,83
	≥2	-2,5	-1,25
<b>Nichtunterlegenheit / Äquivalenz</b> (bei Nicht-Vorliegen anderer RCTs)	≥0	0	0
<b>Nichtunterlegenheit / Äquivalenz</b> (bei Nachweis einer Unterlegenheit in anderen RCTs)	0	0	0
	1	+1,67	+0,83
	≥2	+2,5	+1,25
<b>Unterlegenheit</b>	0	0	0
	1	-5,0	-2,5
	≥2	-7,5	-3,75
<b>Summe (-&gt; gerundet)</b>			+5,0
<b>Modifikator</b>			* 1,5
<b>Wirksamkeits-Punktwert</b>			+7,5

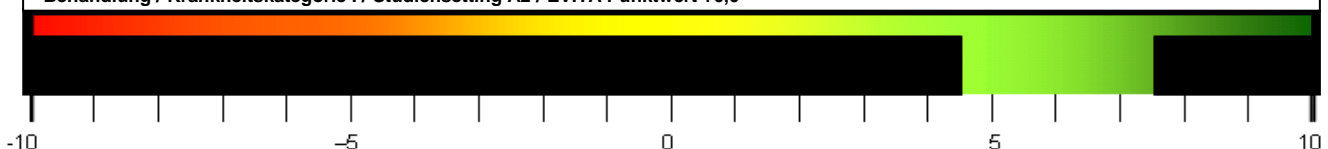
Risikoprofil	Häufigkeit	Lenalidomid + Standard	Placebo + Standard
<b>Schweregrad</b>			
<b>Schweregrade 5 + 4</b>	≥10%	-4,0	-4,0
(Tod / lebensbedrohlich / bleibende schwerwiegende Beeinträchtigung)	≥1%	-3,0	-3,0
	≥0,1%	-2,0	-2,0
	<0,1%	-1,0	-1,0
	0	0	0
<b>Schweregrad 3</b> (schwerwiegend)	≥10%	-2,5	-2,5
	≥1%	-2,0	-2,0
	≥0,1%	-1,0	-1,0
	≥0,1%	0	0
	<0,1%	0	0
	0	0	0
<b>Schweregrade 2 + 1</b> (mäßig bis deutlich / gering bis leicht)	≥10%	-1,5	-1,5
	≥1%	-1,0	-1,0
	≥0,1%	-0,5	-0,5
	<0,1%	0	0
	0	0	0
<b>Interaktionen</b>			
häufig oder schwerwiegende klin. Konsequenz		-2,0	-2,0
gelegentlich oder klinische Konsequenz		-1,5	-1,5
Dosisanpassung erforderlich		-1,0	-1,0
unwahrscheinlich oder ohne klin. Konsequenz		0	0
unbekannt		-1,0	-1,0
<b>Summen</b>		-8,0	-6,5
<b>Risiko-Punktwert</b>			-1,5

EVITA-Bewertung des klinischen Fortschritts von

(Stand: Januar 2009)

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung des refraktären oder relapsierenden multiplen Myeloms bei Patienten, für die es außer der Monotherapie mit Dexamethason keine Alternative mehr gibt.

**Behandlung / Krankheitskategorie I / Studiensetting A2 / EVITA Punktwert +6,0**

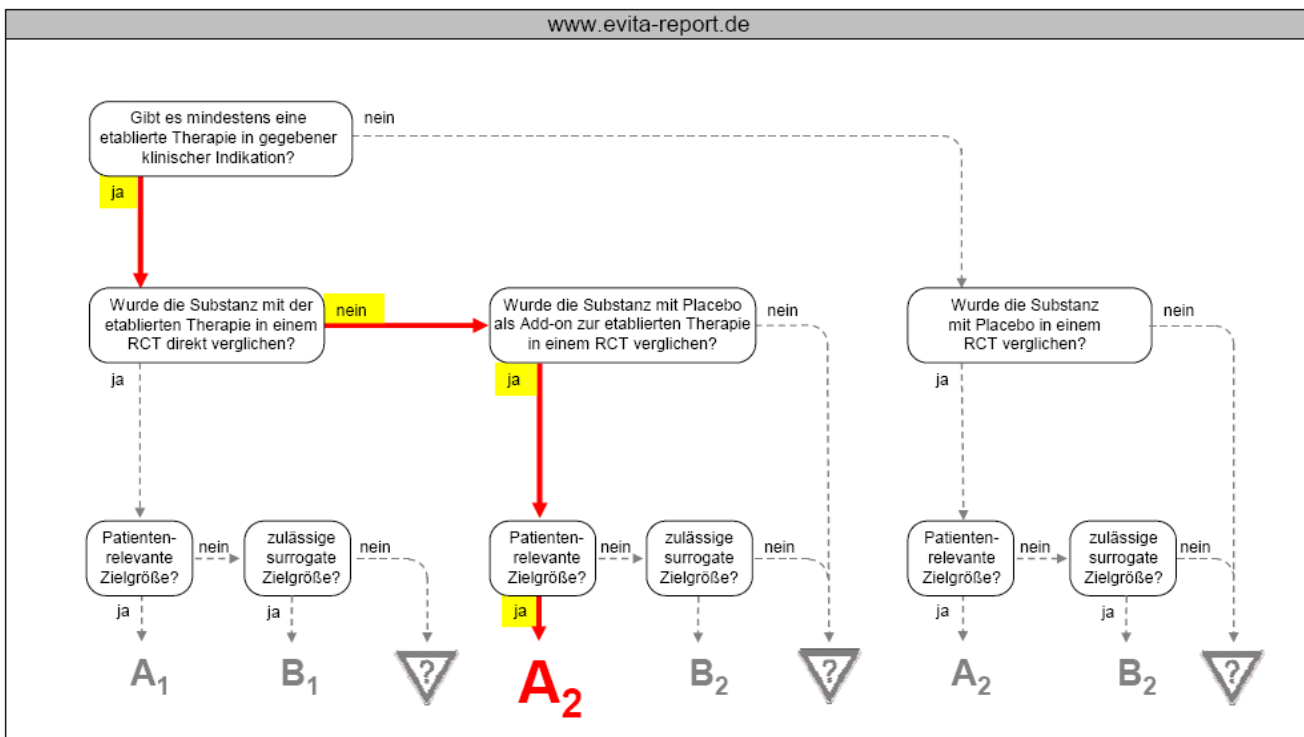


## Literatur und Studiensetting

### EVITA-Anforderungen genügende RCTs

Publikation	Substanzarm	Vergleichsarm	Zielgrößen	Studiendauer	Ergebnisse
Dimopoulos, M. et al.: NEJM. 2007; 357: 2123-32	<b>Lenalidomid</b> 25mg/d p.o. (pro Zyklus: d 1 - 21)  + <b>Dexamethason</b> 40mg/d p.o. (Zyklus 1 - 4: d 1 - 4, 9 - 12, 17 - 20; ab Zyklus 5: d 1 - 4) (Dauer eines Zyklus = 28 d)	<b>Placebo</b> 1x1/d p.o. (pro Zyklus: d 1 - 21)	TTP (primär), OS (sekundär) OR (sekundär) Sicherheit (sekundär)	16,4 m	ARR der OR = 36,2% --> NNT = 2,8 --> NNT/y = 3,8
Weber, D.M. et al.: NEJM. 2007; 357:2133-42	idem		idem	17,6 m	ARR der OR = 41,1% --> NNT = 2,4 --> NNT/y = 3,6
--> Studiensetting A2			--> patienten-relevant		--> Modifikator 1,5

### Studiensetting



### EVITA-Anforderungen NICHT genügende RCTs

Entfällt

**Abkürzungen** ARR absolute Risikoreduktion, ATC anatomisch-therapeutisch-chemische Wirkstoffklassifizierung, d day, ICD-10 International Classification of Diseases Version 10, m Monat, mg Milligramm, N/A nicht auswertbar, NNT number needed to treat, p.o. per os, RCT randomisiert kontrollierte Studie, OR Gesamtansprechrate, OS Gesamtüberleben, rrMM refraktäres oder relapsierendes Multiples Myelom, TTP progressionsfreie Zeit, UAW unerwünschte Arzneimittelwirkung, VAD Vincristin + Adriamycin + Dexamethason, VAMP Vincristin + Adriamycin + Methotrexat + Prednison+ Idarubicin + Dexamethason, vs versus, y Jahr

Weitergehende Informationen und Erläuterungen auf [www.evita-report.de](http://www.evita-report.de)

EVITA-Bewertung des klinischen Fortschritts von Lenalidomid bei rrMM (Stand Januar 2009), [www.evita-report.de](http://www.evita-report.de), S. 2/2