In der aktuellen Version der US-amerikanischen NCCN-Leitlinie (NCCN: National Comprehensive Cancer Network) zum multiplen Myelom [10] wird für Patienten mit vorbehandeltem Myelom Pomalidomid/Dexamethason (bei Patienten mit Steroidintoleranz auch Pomalidomid alleine) mit „Kategorie 1“ (d.h. mit hoher Evidenz und uneingeschränktem Konsens der Leitlinienkommission) gelistet. Daneben werden auch Dreierkombinationen aus Pomalidomid/Dexamethason mit Daratumumab, Ixazomib, Cyclophosphamid, Bortezomib oder Carfilzomib mit „Kategorie 2A“ (geringere Evidenz, aber uneingeschränkter Konsens) aufgeführt, die in der Europäischen Union noch nicht zugelassen sind.

Zusammenfassend ist die Kombination aus Pomalidomid und Dexamethason derzeit ein durch viele Leitlinien gestützter Behandlungsstandard für alle Myelompatienten ab der 3. Therapielinie und nach Vorbehandlung mit Bortezomib und Lenalidomid.

Studiendaten zu Pomalidomid beim multiplen Myelom

5 Auf welcher Studie beruht die Zulassung von Pomalidomid in Europa?

Grundlage für die europäische Zulassung von Pomalidomid ist die Phase-III-Studie MM-003/NIMBUS, die weltweit in 93 Zentren in Australien, Kanada, Europa, Russland und den USA durchgeführt wurde und in der 455 Patienten im Verhältnis 2 : 1 randomisiert wurden. Sie erhielten entweder Pomalidomid (4 mg/d an den Tagen 1 – 21 von jeweils 4-wöchigen Zyklen) plus niedrig dosiertes Dexamethason (40 mg wöchentlich, Patienten > 75 Jahre erhielten 20 mg) oder hoch dosiertes Dexamethason als Monotherapie (40 mg an den Tagen 1 – 4, 9 – 12 und 17 – 20 eines jeden 28-Tage-Zyklus; Patienten > 75 Jahre 20 mg; [6]). Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Von Beginn an war es Patienten im Kontrollarm möglich, nach Progression in der begleitenden MM-003/C-Studie Pomalidomid zu erhalten.

(ISBN 9783132000025), © 2018 Georg Thieme Verlag KG

6 Welche Patienten haben an der MM-003-Zulassungsstudie teilgenommen?

Eingeschlossen in die MM-003-Studie wurden Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor mindestens 2 Therapien erhalten haben mussten (darunter Bortezomib und Lenalidomid) und refraktär auf die letzte Therapie waren. Das Therapieversagen von Lenalidomid oder Bortezomib war definiert als Progression während oder innerhalb von 60 Tagen nach Beendigung der Therapie, Progression innerhalb von 6 Monaten nach Errei-

Tabelle **1** Patientencharakteristika in der MM-003-Studie (NIMBUS). Modifiziert nach [6, 11, 12].

	Pomalidomid/LoDex (n = 302)	**HiDex (n = 153)**
Alter (median)	64 Jahre (35 – 84)	65 Jahre (35 – 87)
Zeit seit Erstdiagnose (median)	5,3 Jahre (0,6 – 30,0)	6,1 Jahre (0,9 – 21,1)
ECOG-Performancestatus 0 – 1/2 – 3	82 %/17 %	80 %/18 %
ISS-Stadium I – II/III	65 %/31 %	61 %/35 %
Kreatinin-Clearance < 60 ml/min	31 %	39 %
Hochrisikozytogenetik del(17p) bzw. t(4;14)	39 %	36 %
mediane Anzahl vorheriger Therapien	5 (2 – 14)	5 (2 – 17)
■ Dexamethason	98 %	99 %
■ Thalidomid	57 %	61 %
■ autologe Stammzelltransplantation	71 %	69 %
■ Lenalidomid	100 %	100 %
■ Bortezomib	100 %	100 %
■ Alkylans	99 %	98 %
Lenalidomid-refraktär	95 %	92 %
Bortezomib-refraktär	79 %	79 %
Lenalidomid- und Bortezomib-refraktär	75 %	74 %

Weisel/Langer, Pomalidomid (Imnovid®) beim rezidivierten und refraktären multiplen Myelom (ISBN 9783132000025), © 2018 Georg Thieme Verlag KG

chen von mindestens einer partiellen Remission bzw. Intoleranz gegenüber Bortezomib [6, 11]. Die Charakteristika der Patienten in beiden Therapiearmen waren sehr ausgeglichen (Tab. **1**). Die Patienten wurden nach Alter (≤ bzw. > 75 Jahre), Rezidivstatus (refraktär vs. rezidiviert und refraktär vs. Bortezomib-Unverträglichkeit) und Anzahl der vorhergehenden Therapielinien (2 vs. > 2) stratifiziert und bis zur Progression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität behandelt.

7 Welchen Nutzen hat Pomalidomid in der Zulassungsstudie gezeigt?

In der 1. Auswertung der MM-003-Studie nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10 Monaten hatte sich beim primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) ein signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie mit Pomalidomid gezeigt mit einer Verdoppelung des medianen PFS von 1,9 Monaten unter der Dexamethason-Monotherapie auf 4,0 Monate für Pomalidomid/Dexamethason (Hazard Ratio 0,48; 95%-Konfidenzintervall 0,39–0,60; $p < 0{,}001$); in einer aktualisierten, beim ASH-Kongress (ASH: American Society of Hematology) 2013 vorgestellten Analyse waren diese Werte identisch (Abb. **3**; [13]). Ein PFS-Vorteil zeigte sich in allen untersuchten Subgruppen (Abb. **4**) und war insbesondere unabhängig von der Art der Vorbehandlung und des Ansprechens darauf [6]: Für Patien-

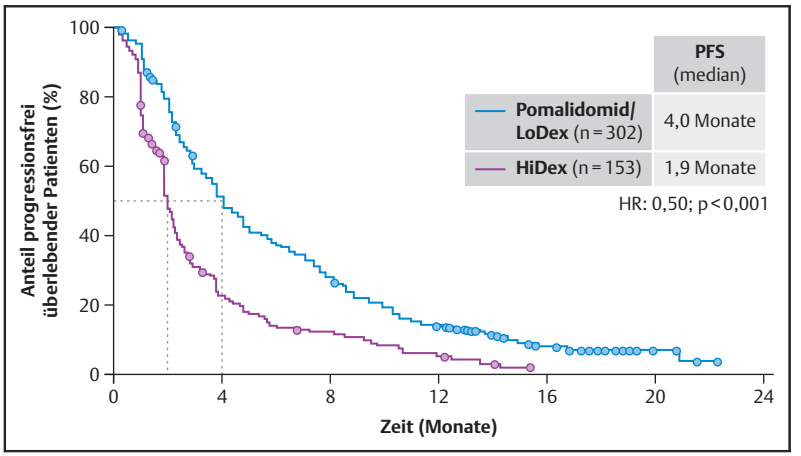

Abb. **3** MM-003: progressionsfreies Überleben. Medianes Follow-up: 15,4 Monate. 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; HiDex: hoch dosiertes Dexamethason; HR: Hazard Ratio; LoDex: niedrig dosiertes Dexamethason; PFS: progressionsfreies Überleben. Nach [13].

(ISBN 9783132000025), © 2018 Georg Thieme Verlag KG