

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pomalidomid (IMNOVID[®])

Celgene GmbH

Module 3A und 4A (Ergänzungen)

Nachgereichte Unterlagen zu den am 29.09.2015 eingereichten Dossierunterlagen gemäß 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Verfo (Dossier-Nr. 2015-10-01-D-193)

Stand: 28.10.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Ergänzungen zum eingereichten Dossier (29.09.2015) zur Nutzenbewertung von Pomalidomid (IMNOVID®)	4
1.1 Ergänzung zu Modul 3A, Abschnitt 3.4.4, S. 246 „Implementierung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms“	4
1.2 Ergänzungen zum Kapitel 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	6
1.2.1 Ergänzungen bzgl. der Subgruppenanalysen zum Datenstand 7. September 2012	6
1.2.2 Ergänzungen zu Subgruppenanalysen klinisches Ansprechen (Datenstand 7. September 2012 und 1. September 2013)	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Ergebnisse der Interaktionstests der Wirksamkeitsendpunkte PFS, OS, TTP, Ansprechen gemäß den IMWG-Kriterien, Ansprechen gemäß den EBMT-Kriterien (Datenstand September 2012)	7
Tabelle 1-2: Ergebnisse der Interaktionstests der Sicherheitsendpunkte (Datenstand September 2012)	8
Tabelle 1-3: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen des Endpunkts UE mit Grad 3/4 nach Krankheitspopulation (Datenstand September 2012).....	9
Tabelle 1-4: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Klinisches Ansprechen (EOCG PS und Knochenschmerzen)	13
Tabelle 1-5: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Klinische Ansprechen (Datenschnitt: 1. September 2013).....	14

Nachgereichte Unterlagen zu den am 29.09.2015 eingereichten Dossierunterlagen gemäß
5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO (Dossier-Nr. 2015-10-01-D-193)

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM	Arzneimittel
ARR	<i>Absolute Risk Reduction</i>
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CTC	<i>Common Terminology Criteria</i>
EBMT	<i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i>
ECOG PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC QLQ-MY20	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer - QLQ-MY20</i>
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HD-Dex	hoch-dosiertes Dexamethason (<i>High-Dose Dexamethasone</i>)
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
OR	<i>Odds Ratio</i>
OS	<i>Gesamtüberleben (Overall Survival)</i>
PFS	<i>Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)</i>
Pom+LD-Dex	Pomalidomid + niedrig-dosiertes Dexamethason (<i>Low-Dose Dexamethasone</i>)
RMP	Risikomanagementplan
RR	<i>Risk Reduction</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTP	<i>Zeit bis zur Progression (time to progression)</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	<i>United States of America</i>

Nachgereichte Unterlagen zu den am 29.09.2015 eingereichten Dossierunterlagen gemäß
5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO (Dossier-Nr. 2015-10-01-D-193)

1 Ergänzungen zum eingereichten Dossier (29.09.2015) zur Nutzenbewertung von Pomalidomid (IMNOVID®)

1.1 Ergänzung zu Modul 3A, Abschnitt 3.4.4, S. 246 „Implementierung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms“

Auf den nachfolgenden beiden Seiten ist die Seite 246 aus Modul 3A, Abschnitt 3.4.4 des am 29.09.2015 dem G-BA zugesandten Nutzendossiers repliziert. Hierbei sind hinter dem Titel „Implementierung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms“ das EU-Risiko-Minimierungsprogramm Version 6.0, der EU-RMP Annex 1, sowie die IMNOVID® Produktinformation referenziert.

Implementierung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms (Celgene Europe Limited, 2013a, Celgene Europe Limited, 2013b, Celgene Europe Limited, 2015)

Entsprechend der Vorgaben des Risikomanagementplans wurde ein Schwangerschaftsverhütungsprogramm implementiert. Es wurden Aufklärungsmaterialien erstellt, die in Absprache mit dem BfArM vor Markteinführung an die Angehörige der Heilberufe am 28. August 2013 versandt wurden. Format und Inhalt der deutschen Aufklärungsmaterialien sind mit der nationalen Behörde abgestimmt. Die RMP-Aufklärungsmaterialien sind dem Modul 5 beigelegt.

Diese Aufklärungsmaterialien umfassen:

Informationspaket für Angehörige der Heilberufe

- Informationsbroschüre für Angehörige der Heilberufe zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm
- Informationsbroschüre für Angehörige der Heilberufe mit relevanten Sicherheitshinweisen
- Informationsbroschüre für alle Patientenkategorien
- Entscheidungsbaum für den Therapiebeginn zur Kategorisierung der Patienten nach Geschlecht und Gebärfähigkeit zur Feststellung einer erforderlichen Schwangerschaftsverhütung und effektiven Empfängnisverhütung
- Einverständniserklärungen für den Patienten
- Patientenkarte (Therapiepass)

Maßnahmen vor Therapiebeginn (Celgene Europe Limited, 2013a, Celgene Europe Limited, 2013b)

- Der Verordner hat sich vor Therapiebeginn mit den Broschüren für Angehörige der Heilberufe vertraut zu machen.
- Die Patienten sind umfassend über die mit einer Pomalidomidtherapie assoziierten Risiken und über das Schwangerschaftsverhütungsprogramm aufzuklären.
- Den Patienten ist die Informationsbroschüre auszuhändigen.

Nachgereichte Unterlagen zu den am 29.09.2015 eingereichten Dossierunterlagen gemäß
5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO (Dossier-Nr. 2015-10-01-D-193)

- Eine schriftliche Erklärung über die erfolgte Aufklärung und deren Verständnis sind durch den Patienten und den Arzt zu unterzeichnen.
- Der verschreibende Arzt muss eine Patientenkarte (Therapiepass) ausfüllen.

Überwachung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms

Die Überwachung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms wird in Deutschland gewährleistet durch:

- die Verwendung des Formulars für die Erfassung von Schwangerschaften. Ärzte, die Pomalidomid verschreiben, sind angehalten, Schwangerschaften zu melden. Ein Formular zur Erfassung von Schwangerschaften ist in den Informationsmaterialien enthalten, welche dem Arzt zur Verfügung gestellt werden.
- den Schwangerschafts-Nachverfolgungsprozess einschließlich der Ursachenanalyse.

Referenzliste:

1. CELGENE EUROPE LIMITED 2013a. EU-Risk Management Plan for Pomalidomide. EMEA/H/C/2682. Version 6.0, updated 05 June 2013.
2. CELGENE EUROPE LIMITED 2013b. EU-RMP Annex 1 (Interface for EudraVigilance).
3. CELGENE EUROPE LIMITED 2015. IMNOVID® - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Produktinformation).

1.2 Ergänzungen zum Kapitel 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

1.2.1 Ergänzungen bzgl. der Subgruppenanalysen zum Datenstand 7. September 2012

Im zweiten und aktuellen Pomalidomid-Dossier (29. September 2015) wurden die Subgruppenanalysen für den aktuellsten Datenstand (1. September 2013) dargestellt. Zusätzlich wurde in diesem Dossier auf frühere Subgruppenanalysen (aus dem ersten Dossier, datiert 30. August 2013) mit Datenstand 7. September 2012 verwiesen und diese Ergebnisse wurden in Modul 5 angehängt. Aufgrund der Rückmeldung des G-BA werden die Subgruppenergebnisse zum Datenstand 7. September 2012 auch hier, entsprechend dem Vorgehen im ersten Dossier, dargestellt.

Subgruppenanalysen zum Datenstand 7. September 2012 gemäß dem ersten Pomalidomid-Dossier (30. August 2013)

Für die Endpunkte *Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben, Zeit bis zur Progression, Ansprechrate gemäß den IMWG-Kriterien, Ansprechrate gemäß den EBMT-Kriterien, mind. ein UE, mind. ein SUE, mind. ein zum Absetzen des Studien-Arzneimittel führendes UE, Tod ≤ 30 Tage nach letzter Dosis Studien-Arzneimittel* und *mind. ein UE CTC Grad 3 oder 4* wurden auch im ersten Pomalidomid-Dossier zum damaligen Datenstand 7. September 2012 Subgruppenanalysen durchgeführt. Die o.g. Endpunkte wurden getrennt nach Geschlecht, Alter, Krankheitspopulation, Anzahl vorheriger Myelomtherapien, zytogenetische Risikogruppe und Durie-Salmon-Stadium zur Baseline dargestellt und die Ergebnisse der Interaktionstests angegeben (Tabelle 1-1 und Tabelle 1-2). Zu beachten ist hierbei, dass gemäß den damaligen Verfahrensbedingungen die Subgruppe Region noch nicht ausgewertet wurde. Für den aktuellsten Datenschnitt sind die Subgruppenanalysen bereits im Dossier, bzw. für den Endpunkt Klinisches Ansprechen im Abschnitt 1.2.2 zu finden.

Ein Interaktionstest zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor wurde durchgeführt. Hierfür wurde entsprechend des Endpunktes ein logistisches bzw. Cox Modell mit den festen Effekten Behandlungsgruppe, dem subgruppenbildenden Faktor und der Interaktion *Behandlung*subgruppenbildender Faktor* durchgeführt. Ein zum Niveau $\alpha = 0,05$ signifikantes Ergebnis des Interaktionsterms wurde als Beleg unterschiedlicher Effekte, ein zum Niveau $\alpha = 0,20$ signifikantes Ergebnis wird als Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den Gruppen gewertet. Im Falle eines p-Wertes von kleiner 0,2 wurde der Endpunkt im Detail für die entsprechenden Subgruppen dargestellt.

Nachgereichte Unterlagen zu den am 29.09.2015 eingereichten Dossierunterlagen gemäß
5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO (Dossier-Nr. 2015-10-01-D-193)

Tabelle 1-1: Ergebnisse der Interaktionstests der Wirksamkeitsendpunkte PFS, OS, TTP, Ansprechen gemäß den IMWG-Kriterien, Ansprechen gemäß den EBMT-Kriterien (Datenstand September 2012)

	PFS	OS	TTP	Ansprechrates nach IWMG-Kriterien	Ansprechrates gemäß den EBMT-Kriterien
Alter (≤75 J, >75 J)	0,453	0,335	0,455	0,973 ^a	0,974 ^a
Krankheits- Population (1, 2, 3)*	0,354	0,435	0,441	0,877 ^a	0,736 ^a
Vorherige Myelom- therapien (2, >2)	0,801	0,730	0,467	0,978 ^a	0,979 ^a
Geschlecht (m, w)	0,466	0,343	0,684	0,725	0,383
Zytogenetische Risikogruppe (High risk**, non- high risk)	0,611	0,624	0,755	0,977 ^a	0,978 ^a
Durie-Salmon- Stadium an Base- line (I, II, III)	0,861	0,555	0,897	0,963 ^a	0,909 ^a

Cox Proportional Hazard Modell, bzw. Logistische Regression mit Interaktion Behandlung nach Subgruppe als fixem Term.

**Gruppe 1*: Refraktäre Erkrankung mit Progression innerhalb 60 Tagen auf Lenalidomid und Bortezomib. *Gruppe 2*: Rezidierte und refraktäre Erkrankung mit Ansprechen ≥PR und Progression innerhalb von 6 Monaten. *Gruppe 3*: Refraktäre/intolerante Erkrankung/Teilnehmer, mit Intoleranz/Toxizität nach ≥2 Bortezomibzyklen.

**Jegliche zytogenetische Anomalie in 13q14, 17p13, 4p16/14q32 oder 14q32/16q23

^aAufgrund der Nullzählung (*zero count*) in einer der Interaktions-Subgruppen ist die Validität der Modellrechnung nicht gesichert. Die gezeigten Ergebnisse basieren auf der letzten Maximum Likelihood Iteration.

Quelle: (Celgene Europe Limited, 2013c)

Nachgereichte Unterlagen zu den am 29.09.2015 eingereichten Dossierunterlagen gemäß
5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO (Dossier-Nr. 2015-10-01-D-193)

Tabelle 1-2: Ergebnisse der Interaktionstests der Sicherheitsendpunkte (Datenstand September 2012)

	Mind. 1 UE	Mind. 1 UE Grad 3 oder 4	Mind. 1 SUE	Mind. 1 zum Absetzen des Studien-AM führendes UE	Tod ≤30 d nach letzter Dosis Stu- dien-AM
Alter (≤75 J, >75 J)	0,998 ^a	0,656	0,596	0,998 ^a	0,842
Krankheits-Population (1, 2, 3)*	0,998 ^a	0,191^a	0,376	0,999 ^a	0,535
Vorherige Myelom- therapien (2, >2)	0,502	0,544	0,656	0,974 ^a	0,641
Geschlecht (m, w)	0,584	0,742	0,431	0,402	0,857
Zytogenetische Risikogruppe (High risk**, non-high risk)	0,864	0,466	0,592	0,789	0,340
Durie-Salmon-Stadium an Baseline (I, II, III)	0,822 ^a	0,571	0,335	0,963 ^a	0,497

Logistische Regression mit Interaktion Behandlung nach Subgruppe als fixem Term.

*Gruppe 1: Refraktäre Erkrankung mit Progression innerhalb 60 Tagen auf Lenalidomid und Bortezomib. Gruppe 2: Rezidierte und refraktäre Erkrankung mit Ansprechen ≥PR und Progression innerhalb von 6 Monaten. Gruppe 3: Refraktäre/intolerante Erkrankung/Teilnehmer, mit Intoleranz/Toxizität nach ≥2 Bortezomibzyklen.

**Jegliche zytogenetische Anomalie in 13q14, 17p13, 4p16/14q32 oder 14q32/16q23

^aAufgrund der Nullzählung (*zero count*) in einer der Interaktions-Subgruppen ist die Validität der Modellrechnung nicht gesichert. Die gezeigten Ergebnisse basieren auf der letzten Maximum Likelihood Iteration.

Quelle: (Celgene Europe Limited, 2013b)

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert des Interaktionstests <0,2), die detaillierten Ergebnisse vorgestellt. Dies war nur für ein UE mit CTC Grad 3/4 nach Krankheitspopulation der Fall. Kein Beleg (p-Wert des Interaktionstests <0,05) wurde gefunden.

Nachgereichte Unterlagen zu den am 29.09.2015 eingereichten Dossierunterlagen gemäß
5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO (Dossier-Nr. 2015-10-01-D-193)

Tabelle 1-3: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen des Endpunkts UE mit Grad 3/4 nach Krankheitspopulation (Datenstand September 2012)

Studie	Subgruppe	Pom+LD-Dex			HD-Dex			OR [95 %-KI p-Wert]**
		Anzahl Studien- teilnehmer	Patienten mit UE		Anzahl Studien- teilnehmer	Patienten mit UE		
			Anzahl	%		Anzahl	%	
Mind. 1 UE Grad 3 oder 4								
MM-003	Krankheitspopulation*							
	1	247	193	78,1	121	87	71,9	1,397 [0,849-2,299]; 0,1954
	2	8	7	87,5	5	5	100	n. b. [n. b.; n. b.]; 1,000
	3	45	34	75,6	23	21	91,3	0,294 [0,059; 1,461]; 0,1925

n. b. nicht berechenbar; OR: *Odds ratio*; KI: Konfidenzintervall

*Gruppe 1: Refraktäre Erkrankung mit Progression innerhalb 60 Tagen auf Lenalidomid und Bortezomib. Gruppe 2: Rezidierte und refraktäre Erkrankung mit Ansprechen \geq PR und Progression innerhalb von 6 Monaten. Gruppe 3: Refraktäre/intolerante Erkrankung/Teilnehmer, mit Intoleranz/Toxizität nach \geq 2 Bortezomibzyklen.

**p-Wert basierend auf dem *Fisher Exact Test*

Quelle: (Celgene Europe Limited, 2013a)

Die hier gezeigten Ergebnisse (Stand 7. September 2012) bestätigen die aktuellen Ergebnisse (1. September 2013) und es liegt kein Anzeichen für Effektunterschiede in den untersuchten Subgruppen vor.

Dies bestätigt auch die EMA im *CHMP Assessment Report* für die Endpunkte PFS und OS: “PFS and OS analyses were consistently favourable for Pom+LD-dex group in all subgroups” (PFS und OS Analysen zeigten durchgehend Vorteile für den Pom+LD-Dex-Arm in allen Subgruppen) (European Medicines Agency, 2013).

1.2.2 Ergänzungen zu Subgruppenanalysen klinisches Ansprechen (Datenstand 7. September 2012 und 1. September 2013)

Im Folgenden werden die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Klinisches Ansprechen nachgereicht (Datenstände 7. September 2012 und 1. September 2013). Das Vorgehen dieser Analysen entspricht dem Vorgehen der im Dossier bisher dargestellten Subgruppenanalysen. Dies wird im Folgenden noch einmal dargestellt.

Nachgereichte Unterlagen zu den am 29.09.2015 eingereichten Dossierunterlagen gemäß
5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO (Dossier-Nr. 2015-10-01-D-193)

Methodik: Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren (siehe aktuelles Dossier
Abschnitt 4.2.5.5)

Um mögliche Unterschiede im Therapieeffekt in Subgruppen zu überprüfen, wurden die Ergebnisse für alle Endpunkte hinsichtlich potenzieller Effektmodifikation untersucht.

Alle im Studienprotokoll prä-spezifizierten Subgruppenmerkmale wurden hierzu herangezogen:

- Alter (≤ 75 Jahre vs. > 75 Jahre),
- Krankheitspopulation¹,
- Geschlecht,
- Anzahl vorheriger Myelomtherapien (2 vs. > 2) und
- zytogenetische Risikogruppe (*High Risk* vs. *Non-High Risk*).

Um zusätzlich einen Einfluss des Schweregrads der Erkrankung zu untersuchen, wurde zudem eine Subgruppenanalyse nach Durie-Salmon-Stadium (I vs. II vs. III) durchgeführt.

Eine Analyse nach Regionen, Ländern oder Zentren wurde im Protokoll nicht prä-spezifiziert. Zentrums- und Ländereffekte konnten für die MM-003 nicht untersucht werden, da sowohl in einigen Zentren als auch in einigen Ländern nur wenige Patienten eingeschlossen wurden und somit keine aussagekräftigen Subgruppenanalysen möglich sind.

Eine Analyse nach Zentren ist weiterhin nicht sinnvoll, da nach Zentren nicht stratifiziert wurde und somit ein Ungleichgewicht bzgl. der Randomisierung innerhalb einzelner Zentren nicht ausgeschlossen werden kann. Weiterhin erfolgte die Rekrutierung breit gefächert (sechs Ländern mit 40 oder mehr Patienten), so dass keine Möglichkeit besteht, dass der Behandlungseffekt nur auf dem Ergebnis weniger, sehr großer Zentren basieren könnte. Die Verwendung von Regionen als Teilmengen von Zentren wird auch in der *CHMP Draft Guideline* zur Analyse von Subgruppen in konfirmatorischen Studien als sinnvoll bestätigt (European Medicines Agency, 2014). Da es auch Länder mit vergleichsweise geringer Rekrutierung gab, wurde die Subgruppenanalyse deshalb für folgende Regionen durchgeführt:

- Nordamerika und Australien: Kanada (52), USA (3) und Australien (22) = 77 Patienten
- Nord- und Mitteleuropa: Frankreich (74), Deutschland (69), Vereinigtes Königreich (40), Belgien (24), Schweiz (16), Dänemark (10), Niederlande (9) und Schweden (6) = 248 Patienten

¹ *Gruppe 1*: Refraktäre Erkrankung mit Progression innerhalb 60 Tagen auf Lenalidomid und Bortezomib. *Gruppe 2*: Rezidierte und refraktäre Erkrankung mit Ansprechen \geq PR und Progression innerhalb von 6 Monaten nach Ende der Lenalidomid- und/oder Bortezomibtherapie. *Gruppe 3*: Refraktäre/intolerante Erkrankung/Teilnehmer, mit Intoleranz/Toxizität nach ≥ 2 Bortezomibzyklen.

- Südeuropa und Russland: Spanien (50), Italien (40), Griechenland (31), Russland (9)
= 130 Patienten

Hierbei wurde versucht, Länder mit vergleichbaren Gesundheitssystemen zu gruppieren. Dies ist nicht immer möglich und eine Unterteilung nach Ländern oder Zentren wäre zu bevorzugen, was allerdings aufgrund der geringen Fallzahlen in einigen Ländern und Zentren nicht möglich bzw. sinnvoll war (siehe oben).

Im Protokoll wurden auch Subgruppenanalysen nach dem Merkmal „Ansprechen zum Ende des zweiten Zyklus (ja/nein)“ prä-spezifiziert. Diese Analysen werden nicht dargestellt, da das subgruppenbildende Merkmal erst nach Therapiebeginn erhoben wird (Responderanalyse) und die Gruppeneinteilung nicht bereits zum Therapiebeginn festgelegt werden kann.

Für die Subgruppenanalysen wurde jeweils ein Interaktionstest zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal durchgeführt. Hierfür wurde entsprechend des Endpunktes ein logistisches bzw. Cox-Modell mit den festen Effekten Behandlungsgruppe, dem subgruppenbildenden Merkmal und der Interaktion Behandlung*subgruppenbildendes Merkmal durchgeführt. Im Falle von Nullzählungen (*Zero Count*) in einer der Interaktions-Subgruppen ist die Validität der Modellrechnung nicht gesichert. Dann werden die Ergebnisse basierend auf der letzten Maximum Likelihood Iteration gezeigt. Ein zum Niveau $\alpha=0,05$ signifikantes Ergebnis des Interaktionsterms wurde entsprechend der IQWiG-Methoden 4.2 (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2015) als Beleg unterschiedlicher Effekte, ein zum Niveau $\alpha=0,20$ signifikantes Ergebnis wurde als Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den Gruppen gewertet. Im Falle eines p-Wertes von kleiner 0,2 wurde der Endpunkt im Detail für die entsprechenden Subgruppen dargestellt.

Ergebnisse:

Für das klinische Ansprechen wurden Subgruppenanalysen für die Datenschnitte 7. September 2012 und 1. September 2013 durchgeführt. Dieser Endpunkt wurde sowohl für die im Studienprotokoll prä-spezifizierten Subgruppenmerkmale Geschlecht, Alter, Krankheitspopulation, Anzahl vorheriger Myelomtherapien, zytogenetische Risikogruppe, als auch für das Durie-Salmon-Stadium zur *Baseline* (als Merkmal für den Schweregrad der Erkrankung) und die geografische Region analysiert. Die Subgruppenmerkmale Durie-Salmon-Stadium zur *Baseline* und geografische Region wurden aufgrund der Modulanforderungen hinzugefügt und waren nicht im Studienprotokoll prä-spezifiziert.

Die Trennpunkte für die quantitativen Merkmale (Alter, vorherige Myelomtherapien) wurden entsprechend der prä-spezifizierten Definitionen im Studienprotokoll gewählt. Eine Einteilung zur geografischen Region ist in der Studienplanung nicht erfolgt. Diese wurde nachträglich wie folgt erstellt:

Nachgereichte Unterlagen zu den am 29.09.2015 eingereichten Dossierunterlagen gemäß
5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO (Dossier-Nr. 2015-10-01-D-193)

- Nordamerika und Australien (77 Patienten)
- Nord- und Mitteleuropa (248 Patienten)
- Südeuropa und Russland (130 Patienten)

und ist im Abschnitt Methodik (S. 10) im Detail erläutert.

Die beiden Endpunkte sind wie folgt operationalisiert.

Die **Knochenschmerzen** wurden in der Studie MM-003 anhand der ersten Frage im Patientenfragebogen EORTC QLQ-MY20 erhoben. Diese heißt: „Hatten Sie Knochenschmerzen?“ (*Have you had bone aches or pain?*) und hat die Antwortmöglichkeiten:

- Keinesfalls (*Not at all*)
- Ein wenig (*A little*)
- Ziemlich viel (*Quite a bit*)
- Sehr viel (*Very much*)

Der *ECOG Performance Status* (PS) bemisst den globalen Leistungsstatus von Patienten. Dieser beschreibt die Fähigkeit von Patienten alltäglichen Aktivitäten nachzugehen. Kriterien sind die Gehfähigkeit, die Fähigkeit, körperlicher Arbeit nachzugehen und für sich selbst zu sorgen. Der ECOG PS umfasst sechs Kategorien (0 bis 5), die narrativ beschrieben werden.

- 0: normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung.
- 1: Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen (z. B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich.
- 2: gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen.
- 3: nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50 % oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden.
- 4: völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden.
- 5: Tod.

Für beide Endpunkte wird die Anzahl der Patienten analysiert, für die eine Verbesserung um mindestens eine Kategorie zu einem beliebigen Zeitpunkt in der Studie im Vergleich zur *Baseline* beobachtet wurde.

Die Ergebnisse der Interaktionstests werden in Tabelle 1-4 für die beiden Operationalisierungen des Endpunkts Klinisches Ansprechen (Patienten mit einer Verbesserung des ECOG PS bzw. Patienten mit einer Verbesserung der Knochenschmerzen) dargestellt.

Nachgereichte Unterlagen zu den am 29.09.2015 eingereichten Dossierunterlagen gemäß
5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO (Dossier-Nr. 2015-10-01-D-193)

Tabelle 1-4: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Klinisches Ansprechen
(EOCG PS und Knochenschmerzen)

MM-003	Klinisches Ansprechen Patienten mit einer Verbesserung			
	des ECOG PS		der Knochenschmerzen	
Datenstand	September 2012	September 2013	September 2012	September 2013
Alter (≤75 J, >75 J)	0,559	0,705	0,799	0,889
Krankheits-Population (1, 2, 3)*	0,998 ^a	0,253	0,829	0,789
Vorherige Myelomtherapien (2, >2)	0,365	0,225	0,232	0,351
Geschlecht (m, w)	0,362	0,387	0,549	0,534
Zytogenetische Risikogruppe (High risk**, non-high risk)	0,973 ^a	0,027	0,608	0,994
Durie-Salmon-Stadium an Baseline (I, II, III)	0,289	0,465	0,400	0,151
Region (Nordamerika und Australien, Nord- und Mitteleuropa, Südeu- ropa und Russland)	0,202	0,227	0,249	0,878

Logistische Regression mit Interaktion Behandlung nach Subgruppe als fixem Term.

*Gruppe 1: Refraktäre Erkrankung mit Progression innerhalb 60 Tagen auf Lenalidomid und Bortezomib. Gruppe 2: Rezidierte und refraktäre Erkrankung mit Ansprechen ≥PR und Progression innerhalb von 6 Monaten. Gruppe 3: Refraktäre/intolerante Erkrankung/Teilnehmer, mit Intoleranz/Toxizität nach ≥2 Bortezomibzyklen.

**Jegliche zytogenetische Anomalie in 13q14, 17p13, 4p16/14q32 oder 14q32/16q23

^aAufgrund der Nullzählung (*zero count*) in einer der Interaktions-Subgruppen ist die Validität der Modellrechnung nicht gesichert. Die gezeigten Ergebnisse basieren auf der letzten Maximum Likelihood Iteration.

Quelle: (Celgene Europe Limited, 2015a)

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert des Interaktionstests <0,2), die detaillierten Ergebnisse vorgestellt. Dies ist für den Datenschnitt 1. September 2013 nur bei ECOG PS nach zytogenetischer Risikogruppe und bei den Knochenschmerzen nach Durie-Salmon-Stadium an Baseline der Fall (siehe Tabelle 1-5). Für den Datenschnitt 7. September 2012 finden sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation in den Subgruppen.

Nachgereichte Unterlagen zu den am 29.09.2015 eingereichten Dossierunterlagen gemäß
5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO (Dossier-Nr. 2015-10-01-D-193)

Tabelle 1-5: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Klinische Ansprechen
(Datenschnitt: 1. September 2013)

Studie MM-003 Datenschnitt	Arm	Anzahl Studien- teil- nehmer	Patienten mit einer Verbesserung		OR [§] [95 %-KI]	RR [§] [95 %-KI]	ARR [§] [95 %-KI]	p-Wert*
			N	(%)				
Verbesserung von ECOG PS (nach zytogenetischer Risikogruppe[^])								
High Risk[°]	Pom+ LD-Dex	130	28	(21,5)	15,37 [2,04; 116,01]	12,28 [1,71; 88,05]	0,20 [0,12; 0,28]	< 0,001
	HD-Dex	57	1	(1,8)				
Non-High Risk	Pom+ LD-Dex	91	16	(17,6)	1,22 [0,46; 3,21]	1,18 [0,52; 2,67]	0,03 [-0,10; 0,16]	0,812
	HD-Dex	47	7	(14,9)				
Verbesserung von Knochenschmerzen (nach Durie-Salmon-Stadium an Baseline)								
Stage I	Pom+ LD-Dex	21	5	(23,8)	0,94 [0,18; 4,87]	0,95 [0,27; 3,30]	-0,01 [-0,32; 0,29]	1,000
	HD-Dex	12	3	(25,0)				
Stage II	Pom+ LD-Dex	94	32	(34,0)	4,26 [1,39; 13,08]	3,15 [1,20; 8,28]	0,23 [0,09; 0,37]	0,008
	HD-Dex	37	4	(10,8)				
Stage III	Pom+ LD-Dex	178	63	(35,4)	1,33 [0,79; 2,25]	1,22 [0,85; 1,74]	0,06 [-0,05; 0,18]	0,296
	HD-Dex	103	30	(29,1)				

OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio, ARR: Absolute Risk Reduction

* p-Wert basierend auf einem Fisher's Exact Test

§ eigene Berechnungen

[^] nicht für alle Patienten lag eine zytogenetische Risikobestimmung an Baseline vor

[°] Jegliche zytogenetische Anomalie in 13q14, 17p13, 4p16/14q32 oder 14q32/16q23

Quelle: (Celgene Europe Limited, 2015b)

Hinweise auf eine Effektmodifikation ($p < 0,2$) traten auch beim Endpunkt Klinisches Ansprechen überdurchschnittlich selten auf (nur zwei Fälle bei 28 untersuchten Kombinationen). Dies bestätigt die bereits im Dossier getroffene Aussage, dass kein Anzeichen für eine Effektmodifikation in den untersuchten Subgruppen vorliegt.

Referenzliste:

1. CELGENE EUROPE LIMITED 2013a. Subgruppenanalyse Details 2013 (Daten Sep 2012).
2. CELGENE EUROPE LIMITED 2013b. Subgruppenanalyse Sicherheit 2013 (Daten Sep 2012).
3. CELGENE EUROPE LIMITED 2013c. Subgruppenanalyse Wirksamkeit 2013 (Daten Sep 2012).
4. CELGENE EUROPE LIMITED 2015a. Subgruppenanalyse Klinisches Ansprechen.
5. CELGENE EUROPE LIMITED 2015b. Subgruppenanalyse Klinisches Ansprechen - Details.
6. EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2013. CHMP Assessment Report. Pomalidomide Celgene. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
7. EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2014. Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials.
8. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG) 2015. IQWiG Methoden 4.2.