

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex[®])

Janssen-Cilag GmbH

Ergänzende Angaben zu Modul 4

Ergänzende Angaben gemäß
§ 17 Absatz 1 VerfO G-BA
Dossier-Nr. 2016-06-01-D-238

Stand: 1. Juli 2016

1. Modul 4, Abschnitt 4.2.3.3 - Informationsbeschaffung, Suche in Studienregistern

Zur Identifikation der für die Nutzenbewertung von Daratumumab relevanten Studien wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov, EU-Clinical Trials Register (EU-CTR), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht (Suchzeitpunkt: 05. April 2016).

Eine Einschränkung der Suchkriterien wie für eine systematische Suche nicht möglich, sodass je Studienregister eine adaptierte Suchstrategie, bestehend aus Indikation und Intervention sowie nach Phase I, II, III und IV, angewendet. Eine zeitliche Einschränkung wurde nicht vorgenommen, da dies nicht konsistent für alle Studienregister angewendet werden kann.

2. Modul 4, Abschnitt 4.3.2.1.1 - Informationsbeschaffung, weitere Untersuchungen, Studien Janssen-Cilag

Stand der Information: 04. April 2016 (vgl. auch Angabe in Abschnitt 4.2.3.2, Bibliografische Literaturrecherche)

3. Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.1.3 - Informationsbeschaffung, weitere Untersuchungen, Suche in Studienregistern

Recherchezeitpunkt: 05. April 2016

4. Modul 4, Abschnitte 4.3.2.3.3.1, 4.3.2.3.3.2 und 4.3.2.3.3.4 - Weitere Untersuchungen, Ergebnisse, Endpunkte

Endpunkt Mortalität

Abschließende Einschätzung der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2):

Aufgrund des offenen Studiendesigns der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) wurden die Daten des Endpunktes Gesamtüberleben unverblindet erhoben. Das Ereignis Tod jeglicher Ursache ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und dementsprechend keiner Verblindung bedarf. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben wird somit durch die unverblindete Erhebung nicht beeinflusst. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie andere verzerrende

Effekte, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig anzusehen.

Die analysierte Studienpopulation besteht aus allen Patienten der SIRIUS und der GEN501 (Teil 2) die in den 16mg/kg KG Daratumumab-Arm randomisiert worden sind. Die Auswertung basierte deshalb auf dem ITT-Prinzip, welches adäquat umgesetzt wurde.

Endpunkt Morbidität

Die analysierte Studienpopulation besteht aus allen Patienten der SIRIUS und der GEN501 (Teil 2) die in den 16mg/kg KG Daratumumab-Arm randomisiert worden sind. Die Auswertung basierte deshalb auf dem ITT-Prinzip, welches adäquat umgesetzt wurde.

Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit

Die analysierte Studienpopulation besteht aus allen Patienten der SIRIUS und der GEN501 (Teil 2) die in den 16mg/kg KG Daratumumab-Arm randomisiert worden sind. Die Auswertung basierte deshalb auf dem ITT-Prinzip, welches adäquat umgesetzt wurde.

Die analysierte Studienpopulation der MM003-Studie entspricht der Safety-Population, ergo: diejenigen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

5. Modul 4, Abschnitt 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Abschnitt 4.5.1 in Modul 4 nimmt Bezug auf Abschnitt 4.3.2.1, in dem indirekte Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien behandelt werden. Der indirekte Vergleich von Daratumumab gegenüber anderen Therapien konnte nicht anhand randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt werden.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens ist bereits aus den Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) ableitbar. Diesen erheblichen medizinischen Zusatznutzen von Daratumumab untermauert Janssen mit den benannten indirekten Vergleichen ggü. Pomalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason als Therapiealternative, die auch vom Gemeinsamen Bundesausschuss bereits bewertet ist.

Pomalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason bildet in dem bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet eine wirksame und durch den G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertete Therapie ab. Diese Bewertung beruht auf der Studie MM003, die auch dem indirekten Vergleich zugrunde gelegt wurde.

Weder in der systematischen bibliographischen Literaturrecherche noch in der Studienregistersuche konnten vergleichende Studien identifiziert werden, in denen Daratumumab direkt mit Pomalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason verglichen wird. Aufgrund der Vorlage nicht randomisierter kontrollierter Studien wurden zur Abschätzung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab zum einen

ein nicht adjustierter indirekter Vergleich sowie ein Matching-adjustierter indirekter Vergleich (MAIC) durchgeführt.

Die Ergebnisse der indirekten Vergleiche zeigen in den Endpunkten Gesamtüberleben und Verträglichkeit und Sicherheit jeweils statistisch signifikante Vorteile für Daratumumab. Daraus wird der über den beträchtlichen Zusatznutzen von Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason hinausgehende erhebliche Zusatznutzen von Daratumumab als Monotherapie aufgezeigt.