

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum 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 - Ixazomib

Vom 6. Juli 2017

#### Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>3</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels.....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ixazomib (Ninlaro®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens.....	3
2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses .....	9
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	9
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4 Therapiekosten .....	10
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>12</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>12</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ixazomib ist der 15. Januar 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 13. Januar 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Ixazomib ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 18. April 2017 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G17-02) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Ixazomib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

### 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

#### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ixazomib (Ninlaro®) gemäß Fachinformation

NINLARO ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

#### 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## Begründung:

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Ixazomib liegen die Ergebnisse der für die bedingte Zulassungserteilung (Conditional Marketing Authorisation) maßgeblichen Studie C16010 vor.

Die Studie C16010 ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie, in der Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason verglichen wurde. Die Studie startete Ende August 2012, wird an 147 Zentren in 26 Ländern Europas, Nordamerikas und der Asien-Pazifik-Region durchgeführt und läuft bis 2020 verblindet weiter. Die Datenschnitte erfolgten am 30.10.2014 sowie 12.07.2015. Es wurden insgesamt 722 Patienten (360 bzw. 362 Patienten im Interventions-bzw. Kontroll-Arm) mit rezidivierendem und/ oder refraktärem multiplem Myelom eingeschlossen, die mindestens eine Vortherapie erhalten hatten. Die eingeschlossenen Patienten wurden stratifiziert randomisiert nach Vortherapien (1 vs. 2 oder 3), vorheriger Proteasom-Inhibitor-Exposition (ja/ nein) und International Staging System (ISS)-Stadium beim Screening (I oder II vs. III). Die Behandlung erfolgte bis Eintritt eines Krankheitsprogresses oder inakzeptabler Toxizität.

Bei der randomisierten Population von 722 Patienten handelt es sich um die ITT-Population des Original-Studienprotokolls, auf der die Zulassung von Ixazomib und die Publikation der Studienergebnisse <sup>2</sup> beruht. Diese wurde von Ende August 2010 bis Ende Mai 2014 rekrutiert. Nach der zweiten Änderung des Studienprotokolls wurden zusätzlich weitere 115 ausschließlich chinesische Patienten in 11 chinesischen Zentren (China Continuation Study, CCS) im Zeitraum Mitte April 2014 bis Anfang Mai 2015 eingeschlossen und randomisiert, um Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit bei chinesischen Patienten zu charakterisieren.

Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bildet die zulassungsbegründende ITT-Population des Original-Studienprotokolls mit 722 Patienten. Bei dieser global rekrutierten ITT-Population ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Die Population aus der chinesischen Extensionsstudie (China Continuation Study, CCS) wird in der vorliegenden Nutzenbewertung hauptsächlich aufgrund medizinischer aber auch methodischer Gesichtspunkte nicht herangezogen.

Die medizinischen Gesichtspunkte bilden sich in den unterschiedlichen Baseline-Charakteristika der chinesischen Population ab. Im Unterschied zur global rekrutierten ITT-Population des Original-Studienprotokolls war die chinesische CCS-Population jünger (73 % vs. 42 % waren unter 65 Jahre), schwerer erkrankt (ISS-Stadium I: 20 % vs. 32 %; ISS-Stadium III: 36 % vs. 22%), häufiger refraktär (55 % vs. 11 %), weniger von Rezidiven betroffen (23 % vs. 77 %), umfasste mehr Männer (68 % vs. 57 %) und die durchschnittliche Zeit von der Initialdiagnose bis zur Einnahme der ersten Studiendosis war deutlich kürzer (37,4 vs. 57,1 Monate). Es zeigen sich in den Interaktionstests zum Gesamtüberleben innerhalb des Cox-Regressionsmodells für die gepoolten Studienpopulationen (ITT-Population plus CCS-Population), die der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachreichte, Belege für eine Effektmodifikation sowohl für den Faktor „Asien vs. Nicht-Asien“ als auch für „ITT-Population (Original-Protokoll-Population) vs. CCS-Population (Amendment-2-Population)“ auf. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der ausschließlich

---

<sup>2</sup> Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, Sandhu I, Ganly P, Baker BW, Jackson SR, Stoppa AM, Simpson DR, Gimsing P, Palumbo A, Garderet L, Cavo M, Kumar S, Touzeau C, Buadi FK, Laubach JP, Berg DT, Lin J, Di Bacco A, Hui AM, van de Velde H, Richardson PG; TOURMALINE-MM1 Study Group.. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016 Apr 28;374(17):1621-34

chinesischen CCS-Population auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund der unterschiedlichen Baseline-Charakteristika der chinesischen Population und der aufgezeigten Effektmodifikationen mit Unsicherheiten behaftet. Ebenso stellte die European Medicines Agency (EMA) im europäischen Bewertungsbericht zu Ixazomib fest, dass die CCS-Studie die pivotalen Ergebnisse der zulassungsbegründenden global rekrutierten Population aufgrund unterschiedlicher Baseline-Charakteristika nur limitiert stützen könne: „An extension study performed in China and submitted as supporting evidence of efficacy showed a prolongation of PFS, but in a population of patients that differed markedly in terms of the rate of disease progression, probably explained by different baseline characteristics and treatment options. Hence, this study brings limited support to the pivotal results and does not constitute a second pivotal study.”<sup>3</sup> Ebenso stellt der Studienbericht darauf ab, dass trotz identischer Einschlusskriterien Unterschiede im Krankheitsverlauf sowie den Baseline-Charakteristika zwischen der chinesischen CCS- und der globalen Population bestehen<sup>4</sup>. Zudem wurden die chinesischen Patienten in der CCS-Studie mit deutlich weniger Zyklen behandelt (CCS-Studie: 5,0 bzw. 7,0 Zyklen im Median unter Ixazomib bzw. Kontrolle; ITT-Population: im Median 15 Zyklen) und im Rahmen des Follow-up kürzer beobachtet (CCS-Studie: medianes Follow-up für OS und PFS mit 8,0 bzw. 8,1 Monaten unter Ixazomib bzw. Kontrolle; ITT-Population: medianes Follow-up für OS und PFS mit 23,3 bzw. 22,9 Monaten unter Ixazomib bzw. Kontrolle)<sup>5</sup>.

Neben diesen medizinischen Gesichtspunkten bestehen methodische Probleme: So überschneiden sich die Rekrutierungszeiträume zwischen der globalen und chinesischen Studie nur um einen Monat. Dies zog die methodische Problematik nach sich, dass der für die Nutzenbewertung relevante 2. Datenschnitt für die statistischen Auswertungen beider Populationen in beiden Studien nicht zum gleichen Zeitpunkt, sondern jeweils etwa um ein Jahr zeitversetzt erfolgte (12.07.2015 für die ITT-Population und 19.07.2016 für die CCS-Population). Zudem wurde der patientenrelevante Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in der CCS-Studie nicht erhoben.

Zusammengefasst kann aufgrund hauptsächlich medizinischer, aber auch methodischer Gesichtspunkte eine zusätzliche Effektverzerrung durch die CCS-Population nicht außer Acht gelassen werden, weshalb die vorliegende Nutzenbewertung auf die zulassungsbegründende ITT-Populationsgröße von 722 Patienten abstellt.

### Mortalität

Für das Gesamtüberleben sind drei Interimsanalysen und eine finale Analyse geplant.

Es liegen die Ergebnisse der ersten beiden Interimsanalysen zum Gesamtüberleben vor, in denen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen gezeigt werden konnte (Datenschnitt 30.10.2014: Hazard Ratio (HR) = 0,90; 95%-Konfidenzintervall (KI) [0,62; 1,32]; p = 0,59; Datenschnitt 15.07.2015: HR = 0,87; 95 %-KI) [0,64; 1,18]; p = 0,36). Das mediane Gesamtüberleben wurde zu beiden Interimsanalysen nicht erreicht. Mit 22 % bzw. 35 % Todesereignissen (1. bzw. 2. Interimsanalyse zum Gesamtüberleben)

---

<sup>3</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003844/WC500217623.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003844/WC500217623.pdf) (S.152)

<sup>4</sup> CLINICAL STUDY REPORT China Continuation of Study C16010: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (S. 190)

<sup>5</sup> CLINICAL STUDY REPORT China Continuation of Study C16010: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (S. 95 ff.)

weisen diese Daten keine hinreichende Aussagekraft auf, um Effekte auf das Gesamtüberleben valide beurteilen zu können.

Reifere und damit aussagekräftigere Daten werden mit der geplanten 3. Interimsanalyse (66% Datenreife) bzw. finalen Analyse zum Gesamtüberleben zur Verfügung stehen (erwartet zum 4. Quartal 2017 bzw. 1. Quartal 2020).

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben*

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) war eine Interimsanalyse (nach 262 Ereignissen) und eine finale Analyse (nach 365 Ereignissen) geplant.

Zum Zeitpunkt der ersten Interimsanalyse (Datenschnitt vom 30.10.2014) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixazomib gegenüber dem Vergleichsarm (HR: 0,74; 95%-KI [0,59; 0,94];  $p = 0,012$ ), wobei das mediane PFS unter Ixazomib im Vergleich zum Kontrollarm um 5,9 Monate verlängert war (medianes PFS 20,6 Monate vs. 14,7 Monate im Interventions- vs. Kontrollarm). In der zweiten Interimsanalyse (Datenschnitt vom 12.07.2015) fiel der Effekt von Ixazomib auf das PFS zwischen beiden Studienarmen mit 4,1 Monaten zugunsten von Ixazomib geringer aus und war nicht mehr statistisch signifikant (HR: 0,82; 95%-KI [0,67; 1,00]  $p = 0,054$ ; medianes PFS 20,0 Monate vs. 15,9 Monate im Interventions- vs. Kontrollarm) <sup>6</sup>.

Das PFS war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Krankheitsprogression (Definition gemäß der International Myeloma Working Group, IMWG) oder dem Tod des Patienten ungeachtet der Todesursache – je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Die Bewertung des PFS erfolgte anschließend durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRC).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Fortschreiten der Erkrankung" erfolgte, entsprechend der Operationalisierung nach den oben genannten Responsekriterien nicht symptombezogen, sondern ausschließlich anhand radiografischer und laborparametrischer Befunde.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

### *Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Die Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes erfolgte mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D alle vier Wochen über den Krankheitsprogress hinaus bis zum Studienende. Bei im Mittel 16 verabreichten Therapiezyklen lag die Rücklaufquote bezogen auf die erwartbaren Rückläufe bereits ab der Hälfte der verabreichten Behandlungszyklen (ab dem 9. Zyklus) unter 70%. Eine Quote von 72 % wurde zuletzt zum 8. Zyklus in beiden Behandlungsarmen erreicht. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsarmen wurde nicht beobachtet.

---

<sup>6</sup> Der p-Wert für das PFS erreichte die Wirksamkeitsgrenze für statistische Signifikanz ( $p = 0,0163$ ) und erfüllte die geplante primäre Analyse. Nach den im Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan beschriebenen Anforderungen nach Erreichen des geplanten Signifikanzniveaus war jede nachfolgende PFS-Analyse eine nicht-inferentielle Analyse und vom pU nicht für formale statistische Testzwecke vorgesehen.

Aufgrund der geringen Rücklaufquote bezogen auf die erwartbaren Rückläufe, die nicht aufgrund von Sterberaten oder anderer nachvollziehbarer Gründe erklärbar ist, sind die Ergebnisse nicht verwertbar.

### *Schmerz (BPI-SF)*

Die Selbsteinschätzung von Schmerz wurde mittels Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) erfasst und wurde bis zum Eintritt eines Progresses oder Tod oder Studienabbruch erhoben. Wie bei EQ-5D VAS lag die Rücklaufquote bezogen auf die erwartbaren Rückläufe insgesamt ab der Hälfte der im Durchschnitt verabreichten Behandlungszyklen unter 70 %. Fehlende Werte sollten durch eine statistische Auswertung mittels eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) ausgeglichen werden. Für alle dargestellten Fragen des BPI-SF (Frage 3, 4, 6 und 9) ergeben sich vergleichbare Werte in beiden Behandlungsarmen über alle Beobachtungszeitpunkte und nur minimale Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Studienbeginn. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht zu beobachten.

Aufgrund der geringen Rücklaufquote bezogen auf die erwartbaren Rückläufe, die nicht aufgrund von Sterberaten oder andere nachvollziehbare Gründe erklärbar ist, sind die Ergebnisse dieses Endpunktes nicht verwertbar.

### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels ausgewählter Skalen der Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 alle vier Wochen bis zum Eintritt eines Krankheitsprogresses erhoben. Es wurde eine klinische Relevanzschwelle (MID) von  $\geq 10$  Punkten zugrunde gelegt. Die Rücklaufquote lag zuletzt in beiden Armen nach etwa der Hälfte der im Durchschnitt verabreichten Behandlungszyklen (Zyklus 8) bezogen auf die erwartbaren Rückläufe über 70 %. Fehlende Werte wurden durch eine statistische Auswertung mittels eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) ausgeglichen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen wurde für beide Skalen zu keinem Erhebungszeitpunkt erreicht.

Aufgrund der geringen Rücklaufquote bezogen auf die erwartbaren Rückläufe, die nicht aufgrund von Sterberaten oder andere nachvollziehbare Gründe erklärbar ist, sind die Ergebnisse dieses Endpunktes nicht verwertbar.

Der pharmazeutische Unternehmer reichte im Stellungnahmeverfahren Responderanalysen für die gepoolte Studienpopulation (ITT und CCS) zu beiden Fragebögen mit einer MID von  $\geq 10$  Punkten nach, in denen sich zum Behandlungsende eine signifikante Verbesserung durch Ixazomib in der Subskala „Zukunftsperspektive“ des EORTC QLQ-MY20 ergab. Aufgrund der geringen Rücklaufquote bezogen auf die erwartbaren Rückläufe zum Zeitpunkt Ende der Behandlung sind diese Auswertungen jedoch nicht verwertbar.

### Nebenwirkungen

Die Analysen zur Sicherheit erfolgten für unerwünschte Ereignisse (UE) ab Verabreichung der ersten Studienmedikation bis 30 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation auf Basis der Sicherheitspopulation, d.h. für Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Grundlage der Nutzenbewertung für die UE bildet der 2. Datenschnitt (12.07.2015). Dabei wird jeweils die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis der entsprechenden Kategorie ausgewertet. Zwei Patienten erhielten keine Studienmedikation und wurden von der Analyse ausgeschlossen. Weitere drei Patienten, die ursprünglich dem Kontrollarm zugewiesen waren, erhielten irrtümlich eine Dosis Ixazomib.

Somit besteht die Sicherheitspopulation insgesamt aus 720 Patienten mit 361 bzw. 359 Patienten im Interventions- bzw. Kontrollarm.

Aus den Auswertungen zu allen unerwünschten Ereignissen im Dossier sowie den vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Dokumenten geht nicht hervor, inwieweit in die Analyse auch Ereignisse eingehen, die mit einer Progression der Grunderkrankung assoziiert sind.

In beiden Armen trat bei fast jedem Studienteilnehmer mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ereignisraten bei schwerwiegenden UE, schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbrüchen aufgrund von UE waren in beiden Studienarmen vergleichbar und ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen wurde nicht beobachtet.

#### *Häufigste UE von besonderem Interesse*

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (mit einem Cut-off bei  $> 10\%$ ) waren Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems, gastrointestinale Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und Unterhaut, Atemwegs-, thorakale und Mediastinalerkrankungen, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Infektionen und Pilzbefall, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen des Auges, Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen und psychiatrische Erkrankungen. Die Ergebnisse sind konsistent mit denen der ersten Analyse (Datenschnitt 30.10.2014), abgesehen von Katarakt und Tremor, die die 10 %-Grenze zum zweiten Datenschnitt (12.07.2015) und lediglich im Kontrollarm erreichten.

Unter Ixazomib wiesen im Vergleich zum Kontrollarm signifikant mehr Patienten Erkrankungen der Haut und Unterhaut (51 % vs. 39 %; HR: 1,31; 95 %-KI [1,12; 1,55];  $p = 0,001$ ) und Erkrankungen des Auges (32 % vs. 23 %; HR: 1,39; 95 %-KI [1,09; 1,77];  $p = 0,007$ ) auf.

#### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, liegen Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der zulassungs begründenden Phase-III-RCT C16010 gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason vor.

Für die patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (BPI-SF und EQ-5D) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-MY20) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen auf. Auch die Nebenwirkungen waren zwischen beiden Studienarmen vergleichbar und wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf – mit Ausnahme der Erkrankungen der Haut und Unterhaut sowie der Erkrankungen des Auges, die einen statistisch signifikanten Effekt zuungunsten von Ixazomib zeigten. Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den bis dato vorliegenden zwei Interimsanalysen zum Gesamtüberleben mit noch unreifen Daten (Datenreife 22 % und 35 %). Eine abschließende Bewertung des Endpunktes Gesamtüberleben ist erst zum Zeitpunkt der finalen Analyse möglich.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ixazomib auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar



ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

### 2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Ixazomib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Die vorliegende Bewertung beruht auf einer Auswertung der zulassungsbegründenden Phase-III-RCT C16010. Da sich keine statistisch signifikanten Vorteile in den für die Nutzenbewertung bewertungsrelevanten patientenrelevanten Endpunkten Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen, ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ixazomib auf Basis der bisher vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise nicht möglich.

Für die derzeit unreifen und daher für die Nutzenbewertung nicht belastbaren Daten zum Gesamtüberleben steht noch die finale Analyse aus. Eine Befristung des Beschlusses in Verbindung mit der Vorlage reiferer Daten zum Gesamtüberleben sowie zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten ist daher gerechtfertigt. Die finale Analyse zum Gesamtüberleben, die auch im Rahmen einer Post-Authorisation Efficacy Study (PAES) bei der European Medicines Agency (EMA) vorlagepflichtig ist, findet nach aktuellem Kenntnisstand durch den pharmazeutischen Unternehmer im ersten Quartal 2020 statt und mit dem dazugehörigen Abschlussbericht ist zum dritten Quartal 2020 zu rechnen.

Eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Juli 2020 wird daher als angemessen erachtet.

Gemäß § 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Ixazomib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ixazomib einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Ixazomib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt. Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

### 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde, welche zudem den Patientenzahlen aus vorherigen Beschlüssen im vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechen). Die hier genannte Spanne berücksichtigt Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.

### 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ninlaro® (Wirkstoff: Ixazomib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Mai 2017):

[www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003844/WC500217620.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003844/WC500217620.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ixazomib muss durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit multiplen Myelom erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie).

Dieses Arzneimittel wurde von der EMA unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Patienten, die gegenüber Bortezomib und Carfilzomib refraktär waren, wurden nicht in die Zulassungsstudie zu Ixazomib (C16010) eingeschlossen. Bei diesen Patienten sollte vor Therapiebeginn eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden. Damit soll auf relevante Wirksamkeitsaspekte aufgrund der ungeklärten Evidenz hingewiesen werden, die bei der Behandlung der vom zugelassenen Anwendungsgebiet von Ixazomib umfassten Patienten, die gegenüber Bortezomib und Carfilzomib refraktär waren, von Bedeutung sein können. Deshalb soll die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt Nutzen und Risiken von Ixazomib bei der Verordnung des Wirkstoffs bei dieser Patientengruppe einer besonderen Würdigung unterziehen. Der Hinweis zur Durchführung einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung bedeutet weder eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Ixazomib nach § 92 Abs.1 SGB V, noch ist mit ihm eine Therapieempfehlung verbunden, den Wirkstoff bei dieser Patientengruppe generell nicht zu verordnen.

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2017).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V und nach § 130 Absatz 1 SGB V, erhoben. Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Stückzahl wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Die empfohlene Initialdosis von NINLARO beträgt 4 mg oral einmal wöchentlich an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus. Die empfohlene Initialdosis von Lenalidomid beträgt 25 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 eines 28-tägigen Behandlungszyklus. Die empfohlene Initialdosis von Dexamethason beträgt 40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-tägigen Behandlungszyklus.

Die Behandlung sollte durchgeführt werden, bis eine Krankheitsprogression oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Die Behandlung mit NINLARO in Kombination mit Lenalidomid

und Dexamethason über mehr als 24 Zyklen sollte auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung basieren, da über 24 Zyklen hinausgehende Daten zur Verträglichkeit und Toxizität nur in begrenztem Umfang vorliegen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr <sup>7</sup>	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Ixazomib	4 mg an den Tagen 1, 8 und 15	39	3	39
Lenalidomid	25 mg an Tagen 1 bis 21	273	21	273
Dexamethason	40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22	52	4	52

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Ixazomib	4 mg	3	39
Lenalidomid	25 mg	21	273
Dexamethason	8 mg	100	260

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ixazomib	9985,49 €	9416,72 € [1,77 € <sup>8</sup> ; 567,00 € <sup>9</sup> ]
Lenalidomid	7912,21 €	7459,15 € [1,77 € <sup>8</sup> ; 451,29 € <sup>9</sup> ]
Dexamethason	123,07 <sup>10</sup> €	112,43 €

<sup>7</sup> Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

<sup>8</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>9</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>10</sup> Festbetrag der Stufe 1

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
		[1,77 € <sup>8</sup> ; 8,87 € <sup>9</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2017

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Am 13. Januar 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 Verfo, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ixazomib beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 18. April 2017 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 9. Mai 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Mai 2017 statt.

Am 8. Juni 2017 wurde eine neue Version der Dossierbewertung des G-BA erstellt. Diese Version 1.1 vom 8. Juni 2017 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 18. April 2017 und wurde dem Unterausschuss Arzneimittel in seiner Sitzung am 20. Juni 2017 zur Kenntnis gegeben. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 20. Juni 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	11. April 2017	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	16. Mai 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Mai 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30. Mai 2017 13. Juni 2017	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	20. Juni 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Juli 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Juli 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken