

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

Ixazomib (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom,  
mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und  
Dexamethason)

Vom 21. April 2022

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels</b> .....	<b>4</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ixazomib (Ninlaro) gemäß Fachinformation .....	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise .....	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	10
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>10</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>11</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>11</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>13</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>14</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 11 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 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 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. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

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 sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 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 11 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 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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 12 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**

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Ixazomib (Ninlaro) erstmalig am 19. Dezember 2016 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 6. Juli 2017 wurde eine Befristung bis zum 1. November 2021 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Ninlaro am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 29. Oktober 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, 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 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden 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 1. Februar 2022 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 G12-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung 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.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## **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.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. April 2022):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

#### Begründung:

Studie C16010

Für die erneute Nutzenbewertung von Ixazomib im vorliegenden Anwendungsgebiet legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der für die bedingte Zulassungserteilung maßgebliche Studie C16010 vor. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie, in der Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Ixazomib / LenDex) gegenüber Lenalidomid und Dexamethason (LenDex) verglichen wird.

Die Studie wurde im Zeitraum von August 2012 bis September 2020 in 147 Zentren in 26 Ländern Europas, Nordamerikas und der Asien-Pazifik-Region durchgeführt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für alle patientenrelevanten Endpunkte der finale Datenschnitt vom 28. September 2020 herangezogen.

In der Studie wurden insgesamt 722 Patientinnen und Patienten (360 bzw. 362 Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Kontroll-Arm) mit rezidivierendem und / oder refraktärem multiplen Myelom eingeschlossen, die mindestens eine Vortherapie erhalten hatten. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit Refraktärität gegenüber Lenalidomid oder Proteasominhibitor. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 stratifiziert randomisiert nach Vortherapien (1 vs. 2 oder 3), vorheriger Proteasom-Inhibitor-Exposition (ja/nein) und International Staging System (ISS)-Stadium nach Screening (I oder II vs. III). Die Behandlung erfolgte bis zum Eintritt eines Krankheitsprogresses oder inakzeptabler Toxizität.

Die nach der zweiten Änderung des Studienprotokolls zusätzlich eingeschlossen 115 ausschließlich chinesischen Patientinnen und Patienten aus der chinesischen Extensionsstudie (China Continuation Study, CCS) werden auch in der vorliegenden Neubewertung nach Fristablauf nicht herangezogen. Für die Begründung, die dieser Einschätzung zugrunde liegt,

wird auf das Nutzenbewertungsverfahren zu Ixazomib (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) mit Beschluss vom 6. Juli 2017 verwiesen.

Primärer Endpunkt war das „Progressionsfreie Überleben“ (PFS). Zudem wurden Daten zu den sekundären Endpunkten Gesamtüberleben, zur Morbidität (BPI-SF, EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20) und Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20) sowie zu Nebenwirkungen vorgelegt.

### Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie C16010 als die Zeit ab der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache definiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Vortherapie mit Bortezomib“ für das Gesamtüberleben vor. Demnach ergibt sich für Patientinnen und Patienten ohne vorangegangene Bortezomib-Therapie ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ixazomib / LenDex. Für Patientinnen und Patienten mit vorausgegangener Therapie mit Bortezomib zeigt sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei der Interpretation des Ergebnisses sind folgende Punkte relevant.

In der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms wird Bortezomib als Bestandteil von Kombinationstherapien in aktuellen Leitlinien ein hoher Stellenwert beigemessen. Da die hier zu bewertende Kombination (Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) für die zweite Behandlungslinie Lenalidomid enthält, sind Patientinnen und Patienten, die Lenalidomid-refraktär sind, und damit Lenalidomid bis zum Progress in der Erstlinienbehandlung erhalten haben, im Rahmen der Studie C16010 ausgeschlossen. Die Subgruppe der Patientinnen und Patienten ohne Bortezomib-Vortherapie in der Studie C16010 umfasst demnach Patientinnen und Patienten, die in der Erstlinientherapie kein Bortezomib erhalten haben und nicht Lenalidomid-refraktär sind. Die klinische Relevanz dieser Subgruppe für die vorliegende Bewertung wird auch unter Berücksichtigung der diesbezüglichen Stellungnahmen zur Versorgungsrealität als eher gering eingeschätzt.

Für die Interpretation der Subgruppenergebnisse wird zudem berücksichtigt, dass keine gleichgerichteten Effekte über mehrere Endpunkte in einer der beiden Subgruppen beobachtet werden.

Daneben zeigt sich für das Gesamtüberleben keine statistisch signifikante Interaktion für die Subgruppe „Proteasom-Inhibitor (PI)-Vortherapie“ (ja versus nein). Bei einer Gegenüberstellung der beiden Subgruppenanalysen zu „PI-Vortherapie“ und „Bortezomib-Vortherapie“ sind zudem diskrepante Angaben zur Anzahl und zu dem Anteil der Personen in der Subgruppe „PI-Vortherapie“ auffällig.

Aus diesen Gründen wird die beobachtete Effektmodifikation durch das Merkmal „Bortezomib-Vortherapie“ als nicht hinreichend angesehen, um entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben*

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie C16010 dar. Das PFS wurde 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). Die Analyse des Progressionsfreien Überlebens wurde für die ITT-Population anhand des Datenschnitts vom 12. Juli 2015 durchgeführt.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren.

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

### *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.

Die Erfassung der Schmerzintensität (Item 3-6) und der Beeinträchtigung durch Schmerz (Items 9A – 9G) über den BPI-SF wird als patientenrelevant angesehen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt unter anderem die MMRM-Analysen zur mittleren Änderung der Schmerzintensität (separat für alle 4 Einzelitems) und der Schmerzinterferenz (Item 9A – 9G) vor.

Diese stetigen Analysen (MMRM) zur mittleren Änderung werden analog zur ersten Bewertung auch für die vorliegende erneute Bewertung herangezogen. Es werden die entsprechenden Auswertungen bis Zyklus 8 einbezogen, da bis zu diesem Zeitpunkt die Rücklaufquote ca. 70 % nicht unterschreitet.

Es zeigen sich weder in den 4 Items der Domäne Schmerzintensität noch im Score über die 7 Items der Domäne Schmerzinterferenz (9A-9G) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Symptomatik (EORTC QLQ-C30 / EORTC QLQ-MY20)*

Die Krankheitssymptomatik wurde in der C16010-Studie anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des myelomspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-MY20 bis zum Eintritt eines Krankheitsprogresses erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um  $\geq 10$  Punkte für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung und für die sogenannten „Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung“ vor.

Die sogenannte „Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung“ war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Verschlechterung um mindestens die Responseschwelle ohne eine anschließende Verbesserung zurück auf einen Wert oberhalb der Responseschwelle. Die Beobachtungszeit der Endpunkte zur Krankheitssymptomatik deckt, aufgrund des Abbruchs der Beobachtung mit der Krankheitsprogression, nur einen kleinen Anteil der gesamten Beobachtungszeit ab. Eine ausreichend lange Beobachtung in Bezug zur Studiendauer und dem Gesamtüberleben ist nicht gegeben. Zudem beträgt der Rücklauf für alle Endpunkte zur Krankheitssymptomatik zu Zyklus 8 letztmalig in beiden Behandlungsgruppen mindestens 70 %. Aus diesen Gründen wird im Amendment ausgeführt, dass es nicht als sachgerecht erachtet wird, in dieser Situation von einer „dauerhaften Verschlechterung“ zu sprechen, da es sich vielmehr um eine über den verkürzten Beobachtungszeitraum „mehrfach bestätigte Verschlechterung“ handelt. Des Weiteren liegen zwischen den Behandlungsarmen zwar keine wesentlichen Unterschiede in den medianen Beobachtungszeiten für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik vor, jedoch können aufgrund der Erhebungszeitpunkte je nach Endpunkt im Mittel 1 bis 2 mehr Beobachtungen im Interventionsarm erfolgen. Als Folge dessen ist eine mehrfach bestätigte Verschlechterung über alle Folgewerte im länger beobachteten Interventionsarm potenziell schwerer zu erreichen, was zu einer Verzerrung zugunsten der Interventionsgruppe führen kann. Zudem werden die Überlebenszeitanalysen zur mehrfach bestätigten Verschlechterung aufgrund des abnehmenden Rücklaufs als potentiell hoch verzerrt angesehen, da eine immer geringer werdende Anzahl an Personen mit Messdaten in die Auswertung eingeht. Gleichwohl beide Operationalisierungen („Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ und die „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung“) als patientenrelevant angesehen werden, wird vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten zur mehrfach bestätigten Verschlechterung die Ereigniszeitanalyse zur ersten Verschlechterung herangezogen, da diese als weniger verzerrt als die Analyse zur mehrfach bestätigten Verschlechterung angesehen wird.

Bei der Analyse zur „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ um  $\geq 10$  Punkte zeigte sich nur für die Domäne „Appetitverlust“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixazomib/LenDex gegenüber Len/Dex. Allein hierauf basierend kann in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse für die Symptomatik kein Vorteil abgeleitet werden.

Hinsichtlich der Symptomatik liegen somit keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

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

Der Gesundheitszustand wird in der C16010-Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D über den Krankheitsprogress hinaus bis zum Tod oder bis zum Studienende erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legte post hoc durchgeführte Responderanalysen für die „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ und die „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung“, jeweils definiert als Abnahme des Scores um  $\geq 15$  Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert, vor.

Die Ergebnisse zur „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung“ werden aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten unter den Ausführungen zur Symptomatik und zusätzlich aufgrund der trotz geplanter Erhebung bis Studienende im Studienverlauf stark sinkenden Rücklaufquote, die nicht allein durch Tod zu erklären ist, als potentiell hoch verzerrt eingestuft. Daher werden auch für den Endpunkt Gesundheitszustand die Analysen zur „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ herangezogen.

Für diese Auswertung konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen identifiziert werden.

### Lebensqualität

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der Studie C16010 anhand der Funktionskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des myelomspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-MY20 bis zum Eintritt eines Krankheitsprogresses durchgeführt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ und für die „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung“ um  $\geq 10$  Punkte vor.

Auch für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden entsprechend den obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik die Analysen der „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ herangezogen.

Bei den Analysen zur „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ um  $\geq 10$  Punkte zeigten sich für die Domäne „Globaler Gesundheitsstatus / Globale Lebensqualität“ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ixazomib/LenDex gegenüber Len/Dex und für die Domäne „Zukunftsperspektive“ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ixazomib/LenDex gegenüber Len/Dex. Damit zeigen sich sowohl ein positiver und ein negativer Effekt.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse wird für die gesundheitsbezogene Lebensqualität insgesamt kein relevanter Unterschied festgestellt.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE), gesamt*

In der Studie C16010 trat bei nahezu allen randomisierten Patientinnen und Patienten, mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Abbruch wegen UE*

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UE liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Bei den schweren UE zeigen sich im Detail bei den Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) ein Vorteil sowie bei den Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) ein Nachteil für Ixazomib / LenDex gegenüber LenDex. In der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigte sich unter Ixazomib / LenDex gegenüber LenDex jeweils ein Nachteil sowohl für schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) als auch für SUE.



### Fazit zu Nebenwirkungen

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Ixazomib / LenDex) zur Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, liegen aus der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studie C16010 Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber Lenalidomid und Dexamethason (LenDex) vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität ergeben sich in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-MY20), hinsichtlich des allgemeinen Gesundheitszustands (erhoben mittels EQ-5D VAS) und hinsichtlich des Schmerzes (BPI-SF) keine relevanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason und einer Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-MY20) ergeben sich in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse ebenfalls keine relevanten Unterschiede.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Im Ergebnis wird das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

### Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung beruht auf den Ergebnissen der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studie C16010. Die vorliegenden Ergebnisse aus der Studie C16010 lassen in der Gesamtbewertung eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht zu. Die Aussagekraft der Ergebnisse für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 6. Juli 2017.

Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde als Orphan Drug unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf den Einsatz von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des multiplen Myeloms bei folgender Patientenpopulation:

erwachsene Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die finalen Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studie C16010 vor, in welcher Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Ixazomib / LenDex) gegenüber Lenalidomid und Dexamethason (LenDex) in der Behandlung von Erwachsenen mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, verglichen wurde.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Morbidität (Schmerz, Symptomatik und allgemeiner Gesundheitszustand) und in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich in der Gesamtbetrachtung jeweils keine relevanten Unterschiede.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich ebenfalls keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Im Ergebnis wird das Ausmaß des Zusatznutzen als nicht quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Es kann in Bezug auf die Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt abgeleitet werden.

Insgesamt wird somit für Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss wird die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem letzten Beschluss zum Multiplen Myelom nach mindestens einer Therapie (Isatuximab (4. November 2021)) zugrunde gelegt.

Die Zahlen lagen bereits bei weiteren Beschlüssen zum Multiplen Myelom nach mindestens einer Therapie zugrunde (Beschlüsse zu Carfilzomib vom 15. Juli 2021, 15. Februar 2018; Erstbeschluss zu Ixazomib vom 6. Juli 2017 und Beschluss zu Elotuzumab vom 1. Dezember 2016).

### **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: 1. Februar 2022):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ninlaro-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ninlaro-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Ixazomib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt sollte für Patientinnen und Patienten, die gegenüber Bortezomib und Carfilzomib refraktär waren, erfolgen, da diese nicht in der Zulassungsstudie zu Ixazomib (C16010) untersucht wurden. Dieser Hinweis ist weder mit einer Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Ixazomib nach § 92 Abs. 1 SGB V, noch mit einer Therapieempfehlung, den Wirkstoff bei dieser Patientengruppe generell nicht zu verordnen, verbunden.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. April 2022).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet. Die Behandlung sollte durchgeführt werden, bis eine Krankheitsprogression oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Die Behandlung mit Ixazomib 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.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Ixazomib	Tag 1, 8,15 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	3	39
Lenalidomid	Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	4	52

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Ixazomib	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	39	39 x 4 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52	52 x 40 mg

### Kosten:

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

## Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsg röße	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ixazomib 4 mg	3 HKP	6 431,26 €	1,77 €	364,00 €	6 065,49 €
Lenalidomid 25 mg	21 HKP	2 420,96 €	1,77 €	115,69 €	2 303,50 €
Dexamethason 40 mg <b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>	50 TAB	188,00 €	1,77 €	0,00 €	186,23 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln, TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. April 2022

### 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 Fachinformation regelhaft Kosten 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.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

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 29. Oktober 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 5 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ixazomib beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Februar 2022 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 22. Februar 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 9. März 2022 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 7. April 2022 vorgelegt.

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 12. April 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. April 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	25. Januar 2022	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	2. März 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. März 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. März 2022 6. April 2022	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. April 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. April 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. April 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken