



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Ixazomib

Vom 21. April 2022

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	13
4.	Verfahrensablauf.....	13
5.	Beschluss .....	15
6.	Anhang .....	28
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	28
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>37</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	37
2.	Bewertungsentscheidung.....	37
2.1	Nutzenbewertung .....	37
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>38</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	39
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	43
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	44
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	44
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	46

5.1	Stellungnahme: Takeda GmbH.....	46
5.2	Stellungnahme: Stemline Therapeutics .....	74
5.3	Stellungnahme: Amgen GmbH.....	78
5.4	Stellungnahme: MSD SHARP & DOHME GMBH.....	85
5.5	Stellungnahme: Roche Pharma AG .....	90
5.6	Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) .....	96
5.7	Stellungnahme: Pfizer Pharma GmbH.....	107
5.8	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	112
5.9	Stellungnahme: DGHO, DSMM, GMMG .....	116
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>134</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	134

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **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**

### **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

#### **2.1.1 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 Proteasom-inhibitor. 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 Funktionsskalen 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 Zusatznutzen 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.

### **2.1.2 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 multiplm 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 multiplm 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	Packunggröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener 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-Steuer: 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. regelmäßige 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

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
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

## 5. Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)::

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. April 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 7. April 2022 (BAnz AT 12.05.2022 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

### **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

1. Die Angaben zu Ixazomib in der Fassung des Beschlusses vom 6. Juli 2017 (BAnz AT 27.07.2017 B2) zuletzt geändert am 5. November 2020 werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ixazomib wie folgt ergänzt:

## **Ixazomib**

Beschluss vom: 21. April 2022

In Kraft getreten am: 21. April 2022

BAnz AT 01.06.2022 B4

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. November 2016):**

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 Anwendungsgebiet laut Zulassung.

## **1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Ixazomib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene mit multipltem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben

### **Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason:**

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

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>2</sup>

Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie 16010: Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason **versus** Lenalidomid + Dexamethason  
 Datenschnitt: 28.09.2020 (finaler Datenschnitt zum Gesamtüberleben)

### Mortalität

Endpunkt	Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason (Ixazomib / LenDex)		Lenalidomid + Dexamethason (LenDex)		Ixazomib / LenDex vs. LenDex
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<b>Gesamtüberleben</b>					
	360	53,6 [49,3; 63,0] 240 (67)	362	51,6 [44,8; 59,1] 244 (67)	0,94 [0,78; 1,13] 0,495

<sup>2</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Februar 2022) sofern nicht anders indiziert.

## Morbidität

Endpunkt	Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason (Ixazomib / LenDex)		Lenalidomid + Dexamethason (LenDex)		Ixazomib / LenDex vs. LenDex
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>d</sup> (2. Interimsanalyse: Datenschnitt vom 12.07.2015)</b>					
	360	20,0 - 177 (49,2)	362	15,9 - 195 (53,9)	0,82 [0,67; 1,00] 0,0543
Endpunkt	Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason (Ixazomib / LenDex)		Lenalidomid + Dexamethason (LenDex)		Ixazomib / LenDex vs. LenDex
	N	MW (SD) <sup>g</sup>	N	MW (SD) <sup>g</sup>	MD [95 %-KI] p-Wert <sup>h</sup>
<b>BPI-SF (mittlere Änderung bis Zyklus 8)</b>					
Stärkste Schmerzen (Item 3) <sup>d</sup>	252	-0,95 (2,75)	255	-0,76 (2,65)	-0,10 [-0,48; 0,28] 0,662
Geringste Schmerzen (Item 4)	251	-0,43 (1,83)	253	-0,22 (2,02)	-0,09 [-0,38; 0,19] 0,595
Durch- schnittliche Schmerzen (Item 5)	251	-0,73 (2,20)	251	-0,57 (2,32)	-0,05 [-0,37; 0,27] 0,807
Schmerzen im Moment (Item 6)	251	-0,73 (2,37)	254	-0,40 (2,60)	-0,23 [-0,56; 0,10] 0,251
Schmerz- interferenz (Items 9A – 9G)	247	-0,37 (2,11)	253	-0,40 (2,10)	-0,11 [-0,43; 0,20] 0,559
Endpunkt	Ixazomib +		Lenalidomid + Dexamethason		Ixazomib / LenDex vs.

	<b>Lenalidomid + Dexamethason (Ixazomib / LenDex)</b>		<b>(LenDex)</b>		LenDex
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c, e</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Krankheitssymptomatik</b>					
<b>Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 - Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte<sup>i</sup></b>					
Fatigue	360	3,06 [2,79; 5,03] 258 (72)	362	2,79 [1,87; 3,09] 270 (75)	0,88 [0,74; 1,05] 0,123
<b>Endpunkt</b>	<b>Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason (Ixazomib / LenDex)</b>		<b>Lenalidomid + Dexamethason (LenDex)</b>		Ixazomib / LenDex vs. LenDex
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c, e</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Übelkeit / Erbrechen	360	13,86 [12,12; 16,89] 197 (55)	362	17,97 [14,42; 26,74] 177 (49)	1,17 [0,95; 1,43] 0,138
Schmerzen	360	7,62 [4,90; 10,15] 236 (66)	362	6,54 [4,63; 8,48] 244 (67)	0,92 [0,76; 1,10] 0,344
Dyspnoe	360	13,83 [10,15; 18,23] 195 (54)	362	9,00 [6,54; 12,45] 212 (59)	0,85 [0,70; 1,04] 0,100
Schlaflosigkeit	360	6,47 [4,67; 10,28] 218 (61)	362	10,12 [6,44; 13,80] 200 (55)	1,12 [0,92; 1,36] 0,238
Appetitverlust	360	14,52 [10,22; 19,32] 197 (55)	362	8,75 [6,77; 11,99] 228 (63)	0,76 [0,63; 0,92] 0,004
Obstipation	360	4,63 [3,02; 6,57] 219 (61)	362	6,28 [3,71; 10,15] 217 (60)	1,03 [0,85; 1,25]

					0,744
Diarrhö	360	8,28 [6,51; 9,89] 248 (69)	362	9,17 [6,74; 12,12] 229 (63)	1,13 [0,95; 1,36] 0,169
<b>Symptomskalen des EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte<sup>i</sup></b>					
Krankheits-symptome	360	14,78 [10,84; 20,57] 194 (54)	362	13,83 [10,38; 18,20] 202 (56)	0,96 [0,79; 1,18] 0,708
Nebenwirkungen der Behandlung	360	6,70 [4,86; 9,46] 221 (61)	362	7,62 [5,32; 11,07] 230 (64)	0,97 [0,80; 1,17] 0,724
<b>Endpunkt</b>	<b>Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason (Ixazomib / LenDex)</b>		<b>Lenalidomid + Dexamethason (LenDex)</b>		<b>Ixazomib / LenDex vs. LenDex</b>
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c, e</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte<sup>k</sup></b>					
	360	17,05 [13,57; 28,55] 211 (59)	362	16,59 [12,91; 26,68] 216 (60)	0,97 [0,80; 1,17] 0,731

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

<b>Endpunkt</b>	<b>Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason (Ixazomib / LenDex)</b>		<b>Lenalidomid + Dexamethason (LenDex)</b>		<b>Ixazomib / LenDex vs. LenDex</b>
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c, e</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur 1. Verschlechterung<sup>i</sup></b>					
<b>Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30</b>					
Globaler Gesundheits-status	360	4,63 [3,02; 6,51] 245 (68)	362	8,25 [6,21; 10,64] 221 (61)	1,21 [1,01; 1,45] 0,038

Körperliche Funktion	360	13,14 [10,12; 17,51] 202 (56)	362	12,09 [9,46; 15,67] 212 (59)	0,90 [0,74; 1,10] 0,297
Rollenfunktion	360	4,90 [4,11; 7,62] 238 (66)	362	4,86 [3,45; 8,25] 240 (66)	0,95 [0,79; 1,14] 0,571
Kognitive Funktion	360	6,47 [4,80; 8,51] 238 (66)	362	5,19 [4,63; 6,70] 242 (67)	0,98 [0,82; 1,18] 0,833
<b>Endpunkt</b>	<b>Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason (Ixazomib / LenDex)</b>		<b>Lenalidomid + Dexamethason (LenDex)</b>		<b>Ixazomib / LenDex vs. LenDex</b>
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c, e</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Emotionale Funktion	360	13,83 [10,94; 17,74] 197 (55)	362	10,15 [8,34; 14,92] 204 (56)	0,91 [0,75; 1,11] 0,355
Soziale Funktion	360	5,13 [4,04; 8,48] 240 (67)	362	4,63 [3,02; 6,47] 248 (69)	0,90 [0,76; 1,08] 0,256
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur 1. Verschlechterung<sup>i</sup></b>					
<b>Funktionsskalen des EORTC QLQ-MY20</b>					
Körperwahrnehmung	360	15,7 [10,4; 24,8] 190 (53)	362	12,32 [10,28; 18,43] 189 (52)	0,98 [0,80; 1,20] 0,815
Zukunftsperspektive	360	17,51 [12,19; 31,77] 175 (49)	362	10,18 [6,47; 14,75] 206 (57)	0,75 [0,62; 0,92] 0,005

## Nebenwirkungen (bezogen auf die Sicherheitspopulation)

Endpunkt	Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason (Ixazomib / LenDex)		Lenalidomid + Dexamethason (LenDex)		Ixazomib / LenDex vs. LenDex
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<b>Gesamt, ohne Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen</b>					
UE	361	- 359 (99)	359	- 357 (99)	- -
SUE	361	19,78 [16,30; 25,23] 203 (56)	359	16,76 [13,44; 22,90] 200 (56)	0,93 [0,76; 1,13] 0,438
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	361	4,37 [3,65; 6,47] 289 (80)	359	6,01 [4,40; 8,61] 265 (74)	1,17 [0,99; 1,39] 0,061
Abbruch wegen UE <sup>f</sup> (≥ 1 Wirkstoff- komponente)	361	45,93 [33,81; 61,21] 138 (38)	359	44,71 [35,25; 60,06] 113 (31)	1,15 [0,89; 1,48] 0,280
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Schwere UE mit Inzidenz ≥ 5 % nach Systemorganklasse in einer der beiden Behandlungsgruppen</b></li> <li>•</li> </ul>					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	361	51,87 [33,19; n. b.] 138 (38)	359	40,03 [28,03; n. b.] 130 (36)	1,03 [0,81; 1,31] 0,806
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	361	54,18 [45,45; n. b.] 110 (30)	359	50,84 [35,74; n. b.] 111 (31)	0,89 [0,68; 1,16] 0,384
Untersuchungen	361	n. e. [n. b.; n. b.] 55 (15)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 45 (13)	1,11 [0,75; 1,64] 0,603
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	361	n. e. [n. b.; n. b.] 55 (15)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 21 (6)	2,63 [1,58; 4,35] < 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	361	n. e. [n. b.; n. b.] 48 (13)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 41 (11)	1,07 [0,70; 1,63] 0,747
Erkrankungen des Nervensystems	361	n. e. [n. b.; n. b.] 46 (13)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 34 (9)	1,28 [0,82; 1,99] 0,282

Endpunkt	Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason (Ixazomib / LenDex)		Lenalidomid + Dexamethason (LenDex)		Ixazomib / LenDex vs. LenDex
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c, e</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	361	n. e. [n. b.; n. b.] 41 (11)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 36 (10)	1,12 [0,72; 1,76] 0,613
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	361	n. e. [n. b.; n. b.] 35 (10)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 46 (13)	0,70 [0,45; 1,09] 0,115
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	361	n. e. [n. b.; n. b.] 31 (9)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (8)	1,12 [0,67; 1,89] 0,657
Herzkrankungen	361	n. e. [n. b.; n. b.] 30 (8)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 23 (6)	1,15 [0,67; 1,97] 0,621
Gefäßerkrankungen	361	n. e. [n. b.; n. b.] 25 (7)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (5)	1,30 [0,72; 2,38] 0,385
Augenerkrankungen	361	n. e. [n. b.; n. b.] 24 (7)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 29 (8)	0,71 [0,41; 1,23] 0,221
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	361	n. e. [n. b.; n. b.] 23 (6)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 8 (2)	2,82 [1,26; 6,31] 0,008
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	361	n. e. [n. b.; n. b.] 20 (6)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 18 (5)	0,97 [0,51; 1,84] 0,916
Psychiatrische Erkrankungen	361	n. e. [n. b.; n. b.] 26 (7)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (5)	0,66 [0,36; 1,20] 0,171
Endpunkt	Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason (Ixazomib / LenDex)		Lenalidomid + Dexamethason (LenDex)		Ixazomib / LenDex vs. LenDex

	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c, e</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	361	n. e. [n. b.; n. b.] 17 (5)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 20 (6)	0,80 [0,42; 1,53] 0,506
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	361	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (3)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (8)	0,40 [0,20; 0,79] 0,006
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SUE mit Inzidenz ≥ 5 % nach Systemorganklasse in einer der beiden Behandlungsgruppen</b></li> <li>•</li> </ul>					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	361	74,78 [47,07; n. b.] 102 (28)	359	57,09 [39,37; n. b.] 109 (30)	0,84 [0,64; 1,11] 0,220
Herzerkrankungen	361	n. e. [n. b.; n. b.] 31 (9)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 27 (8)	1,04 [0,62; 1,76] 0,876
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	361	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (8)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (3)	2,46 [1,22; 4,96] 0,009
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	361	n. e. [n. b.; n. b.] 25 (7)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (8)	0,87 [0,50; 1,50] 0,607
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	361	n. e. [n. b.; n. b.] 24 (7)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (8)	0,81 [0,47; 1,40] 0,449
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	361	n. e. [n. b.; n. b.] 23 (6)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 24 (7)	0,86 [0,48; 1,54] 0,614
<b>Endpunkt</b>		<b>Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason (Ixazomib / LenDex)</b>		<b>Lenalidomid + Dexamethason (LenDex)</b>	<b>Ixazomib / LenDex vs. LenDex</b>

	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c, e</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	361	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (5)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 20 (6)	0,88 [0,47; 1,66] 0,692
Erkrankungen des Nervensystems	361	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (5)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 16 (4)	1,03 [0,52; 2,03] 0,932
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	361	n. e. [n. b.; n. b.] 18 (5)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 24 (7)	0,68 [0,37; 1,26] 0,213
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankung en	361	n. e. [n. b.; n. b.] 16 (4)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 24 (7)	0,58 [0,31; 1,09] 0,087
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	361	n. e. [n. b.; n. b.] 10 (3)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (5)	0,49 [0,23; 1,04] 0,059
<b>UE von besonderem Interesse</b>					
Bösartige Neubildungen	360		362		
Patienten mit mindestens 1 bösartigen Neubildung, n(%)	360	37 (10)	362	43 (12)	
Lokalisation, n (%)	360	2 (5)	362	4 (9)	
Hämatologisch		17 (46)		19 (44)	
Nicht- hämatologisch (solide Tumore)		19 (51)		23 (53)	
Nicht- hämatologisch (nicht- melanozytärer Hautkrebs)		1 (3)		0 (0)	
Nicht- hämatologisch (Melanom)					
<sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung <sup>b</sup> Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Therapien (1 versus 2 oder 3), vorherige Therapie mit 1 Proteasom-Inhibitor (ja versus nein) und ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings (I oder II versus III) <sup>c</sup> Log-Rank-Test stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Therapien (1 versus 2 oder 3), vorherige Therapie mit 1 Proteasom-Inhibitor (ja versus nein) und ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings (I oder II versus III) <sup>d</sup> Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers					

<sup>e</sup> HR, 95 %-KI und p-Wert post hoc berechnet

<sup>f</sup> Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression, zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, zum Widerruf der Einwilligungserklärung oder bis zum Tod, je nachdem, was früher auftrat. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UE stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UE dar. Daher ist die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Effektschätzer eingeschränkt.

<sup>g</sup> mittlere Änderung zu Zyklus 8 gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe

<sup>h</sup> MMRM mit Behandlung, Visite, Interaktionsterm Behandlung × Visite, Baseline-Wert und den 3 Stratifikationsfaktoren Anzahl vorheriger Therapien (1 versus 2 oder 3), vorherige Therapie mit 1 Proteasom-Inhibitor (ja versus nein) und ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings (I oder II versus III) als Kovariaten, post hoc berechnet, Differenz der mittleren Änderung zu Zyklus 8 gegenüber Baseline zwischen den Behandlungsgruppen

<sup>i</sup> Die Zeit bis zur 1. Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte gegenüber dem Baseline-Wert.

<sup>k</sup> Die Zeit bis zur 1. Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Abnahme des Scores um  $\geq 15$  Punkte gegenüber dem Baseline-Wert. Es wurden Patientinnen und Patienten, bei denen kein Ereignis bis zum finalen Datenschnitt eintrat, zum Zeitpunkt der letztverfügbaren, auswertbaren Beobachtung oder zum Todeszeitpunkt zensiert und Patientinnen und Patienten, die die EQ-5D VAS zu keinem Zeitpunkt ausfüllten, zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); BPI-SF = Brief Pain Inventory – Short Form; EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-MY20 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; HR = Hazard Ratio; ISS = International Staging System; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MMRM = gemischtes Modell mit Messwiederholungen; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SD = Standardabweichung; SUE = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE = unerwünschte Ereignisse; vs. = versus

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

Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben

ca. 4 700 bis 7 000 Patientinnen und Patienten

## 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. 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.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
Ixazomib	78 851,37 €
Lenalidomid	29 945,50 €
Dexamethason	193,68 €
Gesamt	108 990,55 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. April 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

## II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. April 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 21. April 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



### Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung**  
**eines Beschlusses 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, mindestens 1 Vortherapie,**  
**Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)**

Vom 21. April 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. April 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 7. April 2022 (BAnz AT 12.05.2022 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- Die Angaben zu Ixazomib in der Fassung des Beschlusses vom 6. Juli 2017 (BAnz AT 27.07.2017 B2), die zuletzt am 5. November 2020 geändert worden sind, werden aufgehoben.
- Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ixazomib wie folgt ergänzt:

**Ixazomib**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. November 2016):

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 Anwendungsgebiet laut Zulassung.

- Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Ixazomib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 erster Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Erwachsene mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Februar 2022), sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie 16010: Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason versus Lenalidomid + Dexamethason

Datenschnitt: 28. September 2020 (finaler Datenschnitt zum Gesamtüberleben)

Mortalität

Endpunkt	Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason (Ixazomib/LenDex)		Lenalidomid + Dexamethason (LenDex)		Ixazomib/LenDex vs. LenDex
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamtüberleben	360	53,6 [49,3; 63,0] 240 (67)	362	51,6 [44,8; 59,1] 244 (67)	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>d</sup> p-Wert <sup>e</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup> 0,94 [0,78; 1,13] 0,495

Morbidität

Endpunkt	Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason (Ixazomib/LenDex)		Lenalidomid + Dexamethason (LenDex)		Ixazomib/LenDex vs. LenDex
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Progressionsfreies Überleben (PFS) <sup>d</sup> (2. Interimsanalyse: Datenschnitt vom 12. Juli 2015)	360	20,0 – 177 (49,2)	362	15,9 – 195 (53,9)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup> 0,82 [0,67; 1,00] 0,0543

BPI-SF (mittlere Änderung bis Zyklus 8)	Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason (Ixazomib/LenDex)		Lenalidomid + Dexamethason (LenDex)		Ixazomib/LenDex vs. LenDex
	N	MW (SD) <sup>g</sup>	N	MW (SD) <sup>g</sup>	
Stärkste Schmerzen (Item 3) <sup>d</sup>	252	-0,95 (2,75)	255	-0,76 (2,65)	-0,10 [-0,48; 0,28] 0,662
Geringste Schmerzen (Item 4)	251	-0,43 (1,83)	253	-0,22 (2,02)	-0,09 [-0,38; 0,19] 0,595
Durchschnittliche Schmerzen (Item 5)	251	-0,73 (2,20)	251	-0,57 (2,32)	-0,05 [-0,37; 0,27] 0,807
Schmerzen im Moment (Item 6)	251	-0,73 (2,37)	254	-0,40 (2,60)	-0,23 [-0,56; 0,10] 0,251



	Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason (Ixazomib/LenDex)		Lenalidomid + Dexamethason (LenDex)		Ixazomib/LenDex vs. LenDex
	N	MW (SD) <sup>a</sup>	N	MW (SD) <sup>a</sup>	MD [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
Schmerzinterferenz (Items 9A – 9G)	247	-0,37 (2,11)	253	-0,40 (2,10)	-0,11 [-0,43; 0,20] 0,559

Endpunkt	Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason (Ixazomib/LenDex)		Lenalidomid + Dexamethason (LenDex)		Ixazomib/LenDex vs. LenDex
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c, e</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>

### Krankheitssymptomatik

#### Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte<sup>1</sup>

Fatigue	360	3,06 [2,79; 5,03] 258 (72)	362	2,79 [1,87; 3,09] 270 (75)	0,88 [0,74; 1,05] 0,123
Übelkeit/Erbrechen	360	13,86 [12,12; 16,89] 197 (55)	362	17,97 [14,42; 26,74] 177 (49)	1,17 [0,95; 1,43] 0,138
Schmerzen	360	7,62 [4,90; 10,15] 236 (66)	362	6,54 [4,63; 8,48] 244 (67)	0,92 [0,76; 1,10] 0,344
Dyspnoe	360	13,83 [10,15; 18,23] 195 (54)	362	9,00 [6,54; 12,45] 212 (59)	0,85 [0,70; 1,04] 0,100
Schlaflosigkeit	360	6,47 [4,67; 10,28] 218 (61)	362	10,12 [6,44; 13,80] 200 (55)	1,12 [0,92; 1,36] 0,238
Appetitverlust	360	14,52 [10,22; 19,32] 197 (55)	362	8,75 [6,77; 11,99] 228 (63)	0,76 [0,63; 0,92] 0,004
Obstipation	360	4,63 [3,02; 6,57] 219 (61)	362	6,28 [3,71; 10,15] 217 (60)	1,03 [0,85; 1,25] 0,744
Diarrhö	360	8,28 [6,51; 9,89] 248 (69)	362	9,17 [6,74; 12,12] 229 (63)	1,13 [0,95; 1,36] 0,169

#### Symptomskalen des EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte<sup>1</sup>

Krankheitssymptome	360	14,78 [10,84; 20,57] 194 (54)	362	13,83 [10,38; 18,20] 202 (56)	0,96 [0,79; 1,18] 0,708
Nebenwirkungen der Behandlung	360	6,70 [4,86; 9,46] 221 (61)	362	7,62 [5,32; 11,07] 230 (64)	0,97 [0,80; 1,17] 0,724



Endpunkt	Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason (Ixazomib/LenDex)		Lenalidomid + Dexamethason (LenDex)		Ixazomib/LenDex vs. LenDex
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c, a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um <math>\geq 15</math> Punkte<sup>k</sup></b>					
	360	17,05 [13,57; 28,55] 211 (59)	362	16,59 [12,91; 26,68] 216 (60)	0,97 [0,80; 1,17] 0,731
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Endpunkt	Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason (Ixazomib/LenDex)		Lenalidomid + Dexamethason (LenDex)		Ixazomib/LenDex vs. LenDex
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c, a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur 1. Verschlechterung<sup>i</sup></b>					
<b>Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30</b>					
Globaler Gesundheitsstatus	360	4,63 [3,02; 6,51] 245 (68)	362	8,25 [6,21; 10,64] 221 (61)	1,21 [1,01; 1,45] 0,038
Körperliche Funktion	360	13,14 [10,12; 17,51] 202 (56)	362	12,09 [9,46; 15,67] 212 (59)	0,90 [0,74; 1,10] 0,297
Rollenfunktion	360	4,90 [4,11; 7,62] 238 (66)	362	4,86 [3,45; 8,25] 240 (66)	0,95 [0,79; 1,14] 0,571
Kognitive Funktion	360	6,47 [4,80; 8,51] 238 (66)	362	5,19 [4,63; 6,70] 242 (67)	0,98 [0,82; 1,18] 0,833
Emotionale Funktion	360	13,83 [10,94; 17,74] 197 (55)	362	10,15 [8,34; 14,92] 204 (56)	0,91 [0,75; 1,11] 0,355
Soziale Funktion	360	5,13 [4,04; 8,48] 240 (67)	362	4,63 [3,02; 6,47] 248 (69)	0,90 [0,76; 1,08] 0,256
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur 1. Verschlechterung<sup>i</sup></b>					
<b>Funktionsskalen des EORTC QLQ-MY20</b>					
Körperwahrnehmung	360	15,7 [10,4; 24,8] 190 (53)	362	12,32 [10,28; 18,43] 189 (52)	0,98 [0,80; 1,20] 0,815
Zukunftsperspektive	360	17,51 [12,19; 31,77] 175 (49)	362	10,18 [6,47; 14,75] 206 (57)	0,75 [0,62; 0,92] 0,005



### Nebenwirkungen (bezogen auf die Sicherheitspopulation)

Endpunkt	Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason (Ixazomib/LenDex)		Lenalidomid + Dexamethason (LenDex)		Ixazomib/LenDex vs. LenDex
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamt, ohne Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen					
UE	361	– 359 (99)	359	– 357 (99)	– –
SUE	361	19,78 [16,30; 25,23] 203 (56)	359	16,76 [13,44; 22,90] 200 (56)	0,93 [0,76; 1,13] 0,438
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	361	4,37 [3,65; 6,47] 289 (80)	359	6,01 [4,40; 8,61] 265 (74)	1,17 [0,99; 1,39] 0,061
Abbruch wegen UE <sup>f</sup> (≥ 1 Wirkstoffkomponente)	361	45,93 [33,81; 61,21] 138 (38)	359	44,71 [35,25; 60,06] 113 (31)	1,15 [0,89; 1,48] 0,280
Schwere UE mit Inzidenz ≥ 5 % nach Systemorganklasse in einer der beiden Behandlungsgruppen					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	361	51,87 [33,19; n. b.] 138 (38)	359	40,03 [28,03; n. b.] 130 (36)	1,03 [0,81; 1,31] 0,806
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	361	54,18 [45,45; n. b.] 110 (30)	359	50,84 [35,74; n. b.] 111 (31)	0,89 [0,68; 1,16] 0,384
Untersuchungen	361	n. e. [n. b.; n. b.] 55 (15)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 45 (13)	1,11 [0,75; 1,64] 0,603
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	361	n. e. [n. b.; n. b.] 55 (15)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 21 (6)	2,63 [1,58; 4,35] < 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	361	n. e. [n. b.; n. b.] 48 (13)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 41 (11)	1,07 [0,70; 1,63] 0,747
Erkrankungen des Nerven- systems	361	n. e. [n. b.; n. b.] 46 (13)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 34 (9)	1,28 [0,82; 1,99] 0,282
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	361	n. e. [n. b.; n. b.] 41 (11)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 36 (10)	1,12 [0,72; 1,76] 0,613
Skelettmuskulatur-, Binde- gewebs- und Knochenkrank- ungen	361	n. e. [n. b.; n. b.] 35 (10)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 46 (13)	0,70 [0,45; 1,09] 0,115
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	361	n. e. [n. b.; n. b.] 31 (9)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (8)	1,12 [0,67; 1,89] 0,657
Herzkrankungen	361	n. e. [n. b.; n. b.] 30 (8)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 23 (6)	1,15 [0,67; 1,97] 0,621
Gefäßerkrankungen	361	n. e. [n. b.; n. b.] 25 (7)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (5)	1,30 [0,72; 2,38] 0,385



Endpunkt	Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason (Ixazomib/LenDex)		Lenalidomid + Dexamethason (LenDex)		Ixazomib/LenDex vs. LenDex
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c, e</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Augenerkrankungen	361	n. e. [n. b.; n. b.] 24 (7)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 29 (8)	0,71 [0,41; 1,23] 0,221
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	361	n. e. [n. b.; n. b.] 23 (6)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 8 (2)	2,82 [1,26; 6,31] 0,008
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (ein- schließlich Zysten und Polypen)	361	n. e. [n. b.; n. b.] 20 (6)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 18 (5)	0,97 [0,51; 1,84] 0,916
Psychiatrische Erkrankungen	361	n. e. [n. b.; n. b.] 26 (7)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (5)	0,66 [0,36; 1,20] 0,171
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	361	n. e. [n. b.; n. b.] 17 (5)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 20 (6)	0,80 [0,42; 1,53] 0,506
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	361	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (3)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (8)	0,40 [0,20; 0,79] 0,006
<b>SUE mit Inzidenz ≥ 5 % nach Systemorganklasse in einer der beiden Behandlungsgruppen</b>					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	361	74,78 [47,07; n. b.] 102 (28)	359	57,09 [39,37; n. b.] 109 (30)	0,84 [0,64; 1,11] 0,220
Herzkrankungen	361	n. e. [n. b.; n. b.] 31 (9)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 27 (8)	1,04 [0,62; 1,76] 0,876
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	361	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (8)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (3)	2,46 [1,22; 4,96] 0,009
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	361	n. e. [n. b.; n. b.] 25 (7)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (8)	0,87 [0,50; 1,50] 0,607
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	361	n. e. [n. b.; n. b.] 24 (7)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (8)	0,81 [0,47; 1,40] 0,449
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (ein- schließlich Zysten und Polypen)	361	n. e. [n. b.; n. b.] 23 (6)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 24 (7)	0,86 [0,48; 1,54] 0,614
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	361	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (5)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 20 (6)	0,88 [0,47; 1,66] 0,692
Erkrankungen des Nerven- systems	361	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (5)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 16 (4)	1,03 [0,52; 2,03] 0,932
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	361	n. e. [n. b.; n. b.] 18 (5)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 24 (7)	0,68 [0,37; 1,26] 0,213
Skelettmuskulatur-, Binde- gewebs- und Knochenkran- kungen	361	n. e. [n. b.; n. b.] 16 (4)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 24 (7)	0,58 [0,31; 1,09] 0,087



Endpunkt	Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason (Ixazomib/LenDex)		Lenalidomid + Dexamethason (LenDex)		Ixazomib/LenDex vs. LenDex
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	361	n. e. [n. b.; n. b.] 10 (3)	359	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (5)	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c, e</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup> 0,49 [0,23; 1,04] 0,059
UE von besonderem Interesse					
Bösartige Neubildungen	360		362		
Patienten mit mindestens 1 bösartigen Neubildung, n (%)	360	37 (10)	362	43 (12)	
Lokalisation, n (%)	360	2 (5)	362	4 (9)	
Hämatologisch					
Nichthämatologisch (solide Tumore)		17 (46)		19 (44)	
Nichthämatologisch (nichtmelanozytärer Hautkrebs)		19 (51)		23 (53)	
Nichthämatologisch (Melanom)		1 (3)		0 (0)	

- a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- b Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Therapien (1 versus 2 oder 3), vorherige Therapie mit 1 Proteasom-Inhibitor (ja versus nein) und ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings (I oder II versus III)
- c Log-Rank-Test stratifiziert nach Anzahl vorangegangener Therapien (1 versus 2 oder 3), vorherige Therapie mit 1 Proteasom-Inhibitor (ja versus nein) und ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings (I oder II versus III)
- d Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers
- e HR, 95 %-KI und p-Wert post hoc berechnet
- f Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression, zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, zum Widerruf der Einwilligungserklärung oder bis zum Tod, je nachdem, was früher auftrat. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UE stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UE dar. Daher ist die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Effektschätzer eingeschränkt.
- g mittlere Änderung zu Zyklus 8 gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe
- h MMRM mit Behandlung, Visite, Interaktionsterm Behandlung x Visite, Baseline-Wert und den 3 Stratifikationsfaktoren Anzahl vorheriger Therapien (1 versus 2 oder 3), vorherige Therapie mit 1 Proteasom-Inhibitor (ja versus nein) und ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings (I oder II versus III) als Kovariaten, post hoc berechnet, Differenz der mittleren Änderung zu Zyklus 8 gegenüber Baseline zwischen den Behandlungsgruppen
- i Die Zeit bis zur 1. Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte gegenüber dem Baseline-Wert.
- k Die Zeit bis zur 1. Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Abnahme des Scores um  $\geq 15$  Punkte gegenüber dem Baseline-Wert. Es wurden Patientinnen und Patienten, bei denen kein Ereignis bis zum finalen Datenschnitt eintrat, zum Zeitpunkt der letztverfügbaren, auswertbaren Beobachtung oder zum Todeszeitpunkt zensiert und Patientinnen und Patienten, die die EQ-5D VAS zu keinem Zeitpunkt ausfüllten, zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); BPI-SF = Brief Pain Inventory – Short Form; EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-MY20 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; HR = Hazard Ratio; ISS = International Staging System; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MMRM = gemischtes Modell mit Messwiederholungen; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SD = Standardabweichung; SUE = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE = unerwünschte Ereignisse; vs. = versus

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

Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben  
ca. 4 700 bis 7 000 Patientinnen und Patienten

## 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 multiplen Myelom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. 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.

#### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
Ixazomib	78 851,37 €
Lenalidomid	29 945,50 €
Dexamethason	193,68 €
Gesamt	108 990,55 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. April 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. April 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 21. April 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Ixazomib ist für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, 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 wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Oktober 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Ixazomib eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. Februar 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 7. April 2022 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixazomib (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, mind. 1 Vorthe



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ixazomib
- **Handelsname:** Ninlaro
- **Therapeutisches Gebiet:** Multiples Myelom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Takeda GmbH
- **Orphan Drug:** ja

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.11.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.02.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.02.2022
- **Beschlussfassung:** Ende April 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO;  
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

### Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-11-01-D-753)

### Modul 1

(pdf 375,79 kB)

### Modul 2

(pdf 501,76 kB)

### Modul 3

(pdf 1,14 MB)

### Modul 4

(pdf 18,96 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/751/>

01.02.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixazomib (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, mind. 1 Vorthe  
**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

## **Nutzenbewertung**

Die Nutzenbewertung wurde am 01.02.2022 veröffentlicht:

### **Nutzenbewertung G-BA**

(pdf 2,84 MB)

### **Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG**

(pdf 335,35 kB)

## **Stellungnahmen**

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.02.2022
  - Mündliche Anhörung: 09.03.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 28.02.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V** **Word**

(doc 57,50 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.02.2022** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ixazomib - 2021-11-01-D-753*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.03.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 28.02.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende April 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixazomib (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, mind. 1 Vorthe

## **Zugehörige Verfahren**

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.01.2017 (Verfahren abgeschlossen)

**Letzte Änderungen** | **als RSS-Feed**

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. März 2022 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Ixazomib**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Takeda GmbH	22.02.2022
Stemline Therapeutics	16.02.2022
Amgen GmbH	18.02.2022
MSD SHARP & DOHME GMBH	21.02.2022
Roche Pharma AG	21.02.2022
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.02.2022
Pfizer Pharma GmbH	22.02.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.02.2022
DGHO, DSMM, GMMG	23.02.2022

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Takeda GmbH</b>						
Herr Ackermann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Granold	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Joneleit	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Basic	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Stemline Therapeutics</b>						
Frau Dr. Herrmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Trescher	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Amgen GmbH</b>						
Frau Dr. Ertel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Potzner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>MSD SHARP &amp; DOHME GMBH</b>						
Herr Busley	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Ziegler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Roche Pharma AG</b>						
Frau Dr. Riplinger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Kellersohn	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</b>						
Frau Dr. Hliscs	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Land	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Pfizer Pharma GmbH</b>						

Herr Dr. Wegenast	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Berger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO, DSMM, GMMG						
Herr Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Goldschmidt	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme: Takeda GmbH

Datum	22.02.2022
Stellungnahme zu	Ixazomib/Ninlaro®
Stellungnahme von	<i>Takeda GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01. Februar 2022 die Nutzenbewertung nach §35a SGB V zum Wirkstoff Ixazomib (Ninlaro®) veröffentlicht (1). 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). Grundlage der Nutzenbewertung ist die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Zulassungsstudie C16010, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom untersucht wurde (3).</p> <p>Die Takeda GmbH (nachfolgend Takeda) nimmt Stellung zu folgenden spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Rücklaufquoten der Fragebögen BPI-SF, EQ-5D (VAS), EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20</li><li>2. Responderanalysen zum EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20</li><li>3. Zusatznutzen von Ixazomib für Patienten ohne Bortezomib-Vorthherapie</li><li>4. Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen</li></ol>	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 26, Zeilen 1-5</p> <p>S. 28, Zeilen 17-21</p> <p>S. 29, Zeilen 35-39</p> <p>S. 41, Tabelle 11</p>	<p><b>1. Rücklaufquoten der Fragebögen BPI-SF, EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20</b></p> <p>Der G-BA merkte die aus seiner Sicht geringen Rücklaufquoten der Fragebögen Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF), European Quality of Life 5 Dimensions (Visual Analogue Scale, VAS), European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) und EORTC QLQ - Multiple Myeloma Module (EORTC QLQ-MY20) an, die zu Zyklus 8 jeweils bei ca. 70 % lagen.</p> <p>Weiterhin kritisierte der G-BA, dass die Fragebögen BPI-SF, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 nicht über eine Progression hinaus erhoben wurden und die Endpunkterhebung in der Nachbeobachtung für das Gesamtüberleben nicht geplant war. In diesem Zusammenhang wurde festgestellt, dass die Endpunkterhebung bei einer unklaren Anzahl an Patientinnen und Patienten ab Protokoll-Amendment 6 vom 12.12.2016 (2,5 Jahre nach Ende der Rekrutierung für die Studie C16010), mit dem die Nachbeobachtungsphase für PFS beendet wurde, lediglich bis Behandlungsende stattfand (1).</p>	<p><i>Aus den Ausführungen zu „Schmerz (BPI-SF)“ der Tragenden Gründe:</i></p> <p>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.</p> <p>Die Erfassung der Schmerzintensität (Item 3-6) und der Beeinträchtigung durch Schmerz (Items 9A – 9G) über den BPI-SF wird als patientenrelevant angesehen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Takeda weist darauf hin, dass die Rücklaufquoten zu allen Fragebögen in Bezug auf die zu erwartete Anzahl an Fragebögen während des gesamten Behandlungszeitraums stetig bei über 90 % lag; zum patientenindividuellen Behandlungsende wurden Werte zwischen 75,4 % und 81,5 % erreicht. Die erwartete Anzahl an Fragebögen entsprach der Anzahl der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben und unter Behandlung waren. Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorben waren, sowie Patienten mit einem Krankheitsprogress waren somit von der Auswertung ausgeschlossen. Da etwa jeder vierte Patient innerhalb von 8 (Placebo-Arm) bzw. 9 Monaten (Ixazomib-Arm) nach Randomisierung ein PFS-Ereignis hatte, wurde in diesem Zeitraum in Bezug auf die ITT-Population ein deutlicher Rückgang der Rücklaufquoten verzeichnet (4).</p> <p>Ogleich sich die Rücklaufquoten im Laufe der Studie verringerten, stellt Takeda klar, dass diese während des gesamten Behandlungszeitraums auch in Bezug auf die ITT-Population stets bei über 70 % lagen (Spanne: 70,0 % bis 74,3 %) (4).</p> <p>Bezugnehmend auf Amendment 6 des Studienprotokolls weist Takeda darauf hin, dass die Mehrzahl der Patienten gemäß Original-Studienprotokoll für die patientenberichteten Endpunkte nachbeobachtet wurde. Wie in der Nutzenbewertung dargelegt, datiert Amendment 6 vom 12.12.2016 und somit ca. 2,5 Jahre nach</p>	<p>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.</p> <p><i>Aus den Ausführungen zur „Symptomatik (EORTC QLQ-C30 / EORTC QLQ-MY20)“ in den Tragenden Gründen:</i></p> <p>Die Krankheitssymptomatik wurde in der C16010-Studie anhand des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des myelomspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-MY20 bis zum Eintritt eines Krankheitsprogresses erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um <math>\geq 10</math> Punkte für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung und für die sogenannten „Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung“ vor.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Einschluss des letzten Patienten in die Studie. Einer Auswertung zum EORTC QLQ-C30-Fragebogen zufolge waren zu diesem Zeitpunkt noch 153 Patienten unter Behandlung (21,2 % der ITT-Population). Zwischen Umsetzung von Amendment 6 und dem finalen Datenschnitt (28. September 2020) füllten 79 dieser Patienten den Fragebogen zuletzt bei Behandlungsende aus. Da ein Behandlungsende in den meisten Fällen auf einen Progress zurückzuführen ist, kann angenommen werden, dass diese Patienten in der Regel ohnehin nicht für die Erhebung patientenberichteter Endpunkte im Rahmen eines PFS-Follow-up vorgesehen und daher von dem Amendment unberührt waren. Weitere 55 der 153 Patienten machten zuletzt während eines Behandlungszyklus Angaben zu Symptomen und der Lebensqualität, das heißt auch hier hatte das Amendment keinen Einfluss auf die Endpunkterhebung in der Nachbeobachtung des PFS. Lediglich 19 der 153 Patienten (2,6 % der Patienten der ITT-Population) waren im Dezember 2016 noch im PFS-Follow-up und beendeten das Ausfüllen des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens aufgrund des Amendments.</p> <p>Die in Amendment 6 festgelegte Änderung zur Nachbeobachtung patientenberichteter Endpunkte betraf somit insgesamt nur wenige Patienten.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht von Takeda sind die im Nutzendossier vorgelegten Analysen zu patientenberichteten Endpunkten aussagekräftig, da mindestens 70 % der Patienten der ITT-Population die Fragebögen während des gesamten Behandlungszeitraums ausfüllten und die Beendigung der Endpunkterhebung in der Nachbeobachtung nach Amendment 6 nur geringfügige Auswirkungen hatte.</p>	<p>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.</p> <p>Bei der Analyse zur „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ um <math>\geq 10</math> 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.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik liegen somit keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p><i>Aus den Ausführungen zum „Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ in den Tragenden Gründen:</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wird in der C16010-Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D über den</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Krankheitsprogress hinaus bis zum Tod oder bis zum Studienende erhoben.</p> <p>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 <math>\geq 15</math> Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert, vor.</p> <p>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 potenziell hoch verzerrt eingestuft. Daher werden auch für den Endpunkt Gesundheitszustand die Analysen zur „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ herangezogen.</p> <p>Für diese Auswertung konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen identifiziert werden.</p> <p><u>Aus den Ausführungen zur „Lebensqualität“ der Tragenden Gründe:</u></p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der Studie C16010 anhand der Funktionsskalen 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.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ und für die „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung“ um <math>\geq 10</math> Punkte vor.</p> <p>Auch für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden entsprechend den obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik die Analysen der „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ herangezogen.</p> <p>Bei den Analysen zur „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ um <math>\geq 10</math> 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.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse wird für die gesundheitsbezogene Lebensqualität insgesamt kein relevanter Unterschied festgestellt.

<p>Seite 40, Zeilen 1-11</p>	<p><b>2. Responderanalysen zum EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20</b></p> <p>Die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) wurde in der Studie C16010 anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 untersucht (3). Zur Beurteilung eines möglichen Behandlungseffektes von Ixazomib auf jene patientenberichteten Endpunkte hat Takeda post-hoc spezifizierte Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung der jeweiligen Symptom- und HRQoL-Domänen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 auf Basis eines Responsekriteriums von 15 % der Skalenspannweite durchgeführt und in Modul 4 des Nutzendossiers zu Ixazomib dargestellt. Für die Symptom-Domänen der Fragebögen war die 1. Verschlechterung definiert als erstmalige Zunahme des Scores um <math>\geq 15</math> Punkte, für die entsprechenden HRQoL-Domänen entsprach die 1. Verschlechterung einer erstmaligen Abnahme des Scores um <math>\geq 15</math> Punkte (4).</p> <p>Der G-BA hat die vorgelegten Analysen nicht berücksichtigt, da in bisherigen Verfahren in Bezug auf den EORTC QLQ-C30 eine Responseschwelle von 10 Punkten akzeptiert wurde und diese in bestimmten Konstellationen als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer Responseschwelle von 15 % (entspricht 15 Punkten) betrachtet wird. Daher wurden, anstelle der post hoc spezifizierten Responderanalysen mit einem Responsekriterium von 15 Punkten, in der Nutzenbewertung Analysen der stetigen Daten (MMRM-Analysen) herangezogen (1).</p> <p>Takeda legt nachfolgend dar, warum für das Nutzendossier zu Ixazomib für alle patientenberichteten Endpunkte ausschließlich Responderanalysen mit einem Responsekriteriums von 15 % der Skalenspannweite durchgeführt wurden („Begründung für die Durchführung von Responderanalysen mit einem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite im Dossier zu Ixazomib“; siehe Abschnitt 2.1). Darüber hinaus reicht Takeda mit der vorliegenden Stellungnahme für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 Responderanalysen für die Zeit bis zur bestätigten dauerhaften</p>	<p>Zur „Symptomatik (EORTC QLQ-C30 / EORTC QLQ-MY20)“ aus den Tragenden Gründen:</p> <p>Die Krankheitssymptomatik wurde in der C16010-Studie anhand des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des myelomspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-MY20 bis zum Eintritt eines Krankheitsprogresses erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um <math>\geq 10</math> Punkte für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung und für die sogenannten „Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung“ vor.</p> <p>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</p>
----------------------------------	---	--

<p>Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte sowie für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte nach („Responderanalysen für Zeit bis zur bestätigten dauerhaften und Zeit bis zur ersten Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte“; Abschnitt 2.2).</p> <p><u>2.1 Begründung für die Durchführung von Responderanalysen mit einem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite im Dossier zu <u>Ixazomib</u></u></p> <p><i>a) Gemäß Allgemeinen Methoden des IQWiG ist für Responderanalysen grundsätzlich eine Responseschwelle von 15 % des Skalenrangs zu verwenden.</i></p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat am 05.12.2019 einen Entwurf der Allgemeinen Methoden für Version 6.0 veröffentlicht, in dem ein Verfahren zur Beurteilung der klinischen Relevanz in Bezug auf patientenberichtete Endpunkte festgelegt wurde. Dieses sieht vor, dass post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % des Skalenrangs berücksichtigt werden können und präspezifizierte Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite regelhaft nicht herangezogen werden. Weiterhin sollen gemäß Methodenpapier ausschließlich Responderanalysen zur Bewertung herangezogen werden, wenn sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % des Skalenrangs oder post hoc genau 15 % des Skalenrangs) als auch Analysen stetiger Daten vorliegen (5). Der Entwurf des Methodenpapiers wurde zur Diskussion gestellt; nach Würdigung zahlreicher schriftlicher Stellungnahmen erschien am 05.11.2020 Version 6.0 der Allgemeinen Methoden, in denen das oben beschriebene Verfahren zum Umgang mit Responderanalysen unverändert übernommen wurde (6). Am 24.01.2022 wurde Version 6.1 des Methodenpapiers mit den gleichen Vorgaben veröffentlicht (7). Die Erstellung des Nutzendossiers erfolgte auf Grundlage des Methodenpapiers Version 6.0 und somit unter der</p>	<p>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.</p> <p>Bei der Analyse zur „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ um <math>\geq 10</math> 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.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik liegen somit keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p><u>Zur „Lebensqualität“ aus den Tragenden Gründen</u></p> <p>Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der Studie C16010 anhand der Funktionskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des krebspezifischen</p>
---	---

<p>Vorgabe, dass post hoc spezifizierte Responderanalysen mit einem Schwellenwert von genau 15 % adäquat sind, um einen klinisch relevanten Effekt hinsichtlich patientenberichteter Endpunkte ableiten zu können.</p> <p><i>b) Der G-BA beschloss eine Änderung der Modulvorlage gemäß IQWiG-Methodenpapier.</i></p> <p>Der G-BA hat in seiner Sitzung am 17. Juni 2021 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Modulvorlagen in der Anlage II zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung einzuleiten, um das künftige Verfahren zur Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen im Rahmen der Dossiererstellung gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG festzulegen (8). Mittlerweile wurde das genannte Verfahren in die neue Modulvorlage implementiert (Version vom 16.12.2021). Mit Inkrafttreten dieser Vorlage müssen Responderanalysen generell für alle patientenberichteten Endpunkte mit einem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite durchgeführt werden. Der EORTC QLQ-C30-Fragenbogen sowie die Ergänzungsmodule sind davon nicht ausgenommen (9).</p> <p><i>c) Relevante G-BA-Beschlüsse im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden nach Einreichung des Dossiers zu Ixazomib veröffentlicht.</i></p> <p>Seit Juli 2021 hat der G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet über den Zusatznutzen von Carfilzomib (<math>\geq 1</math> Vortherapie, Kombination mit Daratumumab und Dexamethason), Elotuzumab (<math>\geq 2</math> Vortherapien, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason), Isatuximab (mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason sowie <math>\geq 2</math> Vortherapien, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason) und Daratumumab (<math>\geq 1</math> Vortherapie, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason) entschieden (10-14).</p> <p>Die Nutzenbewertung des IQWiG zu Carfilzomib wurde am 15. April 2021 veröffentlicht. Responderanalysen für den EORTC QLQ-C30 sowie</p>	<p>Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des myelomspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-MY20 bis zum Eintritt eines Krankheitsprogresses durchgeführt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ und für die „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung“ um <math>\geq 10</math> Punkte vor.</p> <p>Auch für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden entsprechend den obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik die Analysen der „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ herangezogen.</p> <p>Bei den Analysen zur „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ um <math>\geq 10</math> 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.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse wird für die gesundheitsbezogene Lebensqualität insgesamt kein relevanter Unterschied festgestellt.</p>
---	--

für den EORTC QLQ-MY20 mit einer 10 %-Responseschwelle wurden unter Verweis auf die Allgemeinen Methoden mit der Begründung abgelehnt, dass nur Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % des Skalenrangs eine für den Patienten spürbare Veränderung abbilden. In diesem Zusammenhang wurde erwähnt, dass unter bestimmten Bedingungen eine Responseschwelle von 10 Punkten für die Skalen des EORTC QLQ-C30 in Kombination mit einem indikationsspezifischen Zusatzmodul als eine hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer 15 %-Schwelle (15 Punkte) betrachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen werden könne, dies allerdings auf den EORTC QLQ-C30 in Kombination mit dem EORTC QLQ-MY20 nicht zuträfe (15). Der G-BA ist diesem Vorgehen ohne Angabe von Gründen nicht gefolgt und hat mit dem Beschluss vom 15. Juli Analysen mit der 10 %-Schwelle für die Nutzenbewertung von Carfilzomib herangezogen (10). Die Beschlüsse zu den übrigen Wirkstoffen, in denen Responderanalysen für den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 mit der 10 %-Schwelle als bewertungsrelevant erachtet wurden, wurden am 04. November 2021 (Isatuximab) (11, 12) bzw. 03. Februar 2022 (Daratumumab) (14) und somit nach Einreichung des Dossiers zu Ixazomib am 01. November 2021 veröffentlicht.

#### *Zusammenfassung*

Auf Grundlage des Verfahrens zur Spezifikation von Responderanalysen gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG (a), des Beschlusses des G-BA zur Änderung der Modulvorlage entsprechend der IQWiG-Methoden (b), sowie der Veröffentlichung relevanter G-BA-Beschlüsse nach Einreichen des Dossiers zu Ixazomib (c) war im Zeitraum der Dossiererstellung die Durchführung von Responderanalysen für alle patientenberichteten Endpunkte mit einem generischen Responsekriterium von 15 % der jeweiligen Skalenspannweite aus Sicht von Takeda gerechtfertigt.

#### 2.2 Responderanalysen für Zeit bis zur bestätigten dauerhaften und Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte

Obgleich im Dossier zu Ixazomib Responderanalysen für alle patientenberichteten Endpunkte gemäß IQWiG-Methoden präsentiert wurden, folgt Takeda der Position des G-BA aus der Nutzenbewertung zu Ixazomib, nach denen in der vorliegenden Indikation in Bezug auf Responderanalysen für den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 der bestätigten dauerhaften Verschlechterung eine höhere Relevanz beigemessen wird als der ersten Verschlechterung (16-18). Weiterhin stellt Takeda nachfolgend im Sinne einer konsistenten Nutzenbewertung Responderanalysen für den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 mit der Operationalisierung Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, sowie ergänzend, Responderanalysen mit der Operationalisierung Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte für die ITT-Population (nachfolgend in 2.2.) sowie für Patienten mit und Patienten ohne vorherige Bortezomib-Therapie (siehe Abschnitt 3: „Zusatznutzen von Ixazomib für Patienten ohne Bortezomib-Vorthherapie“) dar.

Die Ergebnisse für die ITT-Population sind zusammenfassend in Tabelle 2 dargestellt.

Tab. 2: Ergebnisse der Responderanalysen für Zeit bis zur bestätigten dauerhaften und Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte für die Skalen des EORTC QLQ-C30 und -MY20, ITT-Population

Studie: C16010	Finale Analyse	
	Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex Hazard Ratio* [95 %-KI]; p-Wert <sup>#</sup>	
Population: ITT-Population	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>a</sup>	Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>b</sup>
Morbidität		

Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS	0,87 [0,58; 1,31] 0,505	0,97 [0,80; 1,17] 0,731
Schmerz gemäß BPI-SF	0,87 [0,60; 1,27] 0,474	0,99 [0,81; 1,20] 0,894
Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30		
Appetitverlust	0,70 [0,48; 1,02] 0,059	0,76 [0,63; 0,92] 0,004
Schmerzen	0,87 [0,64; 1,18] 0,371	0,92 [0,76; 1,10] 0,344
Dyspnoe	0,95 [0,65; 1,39] 0,787	0,85 [0,70; 1,04] 0,100
Schlafstörungen	0,90 [0,62; 1,30] 0,559	1,12 [0,92; 1,36] 0,238
Fatigue	0,80 [0,61; 1,06] 0,112	0,88 [0,74; 1,05] 0,126
Diarrhoe	1,25 [0,93; 1,68] 0,141	1,13 [0,95; 1,36] 0,169
Übelkeit und Erbrechen	1,16 [0,70; 1,93] 0,557	1,17 [0,95; 1,43] 0,138
Verstopfung	0,82 [0,49; 1,37] 0,439	1,03 [0,85; 1,25] 0,744
Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20		
Krankheitssymptome	0,80 [0,54; 1,18] 0,265	0,96 [0,79; 1,18] 0,708
Nebenwirkungen der Behandlung	1,09 [0,77; 1,53] 0,629	0,97 [0,80; 1,17] 0,724
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30		
Lebensqualität allgemeiner Gesundheitszustand /	1,17 [0,85; 1,61] 0,337	1,21 [1,01; 1,45] 0,038
Körperliche Funktion	0,89 [0,65; 1,23] 0,485	0,90 [0,74; 1,10] 0,297
Emotionale Funktion	0,77 [0,53; 1,10] 0,150	0,91 [0,75; 1,11] 0,355
Kognitive Funktion	0,98 [0,74; 1,29] 0,882	0,98 [0,82; 1,18] 0,833
Soziale Funktion	1,04 [0,78; 1,39] 0,790	0,90 [0,76; 1,08] 0,256
Rollenfunktion	1,08 [0,81; 1,44] 0,595	0,95 [0,72; 1,14] 0,571
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20		
Zukunftsperspektive	0,51 [0,35; 0,74] <0,001	0,75 [0,62; 0,92] 0,005
Körperwahrnehmung	0,93 [0,63; 1,37] 0,708	0,98 [0,80; 1,20] 0,815

\*geschätzt mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Stratifizierungsfaktoren

#berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III)

**a** Die Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten der Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, die in allen folgenden Beobachtungen bis zum Ende der Beobachtung als erfüllt galt. Patienten, die zum letzten Erhebungszeitpunkt eine einmalige Verschlechterung berichtet haben, wurden als Non-Responder gewertet.

**b** Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 bzw. EORTC QLQ-MY20) bzw. bis zur erstmaligen Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte (Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 bzw. EORTC QLQ-MY20) gegenüber dem Baseline-Wert.

Für die Responderanalysen in **a** und **b** wurden Patienten der ITT-Population berücksichtigt. Patienten, bei denen kein Ereignis eintrat, wurden zum Tag der letzten verfügbaren Messung bzw. zum Todeszeitpunkt zensiert. Patienten, die den Fragebogen zu keinem Zeitpunkt ausfüllten, wurden zum Tag der Randomisierung zensiert.

ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht

Für die Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung zeigte sich in der Skala Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-MY20 ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Ixazomib + LenDex im Vergleich zu Placebo + LenDex mit einem Hazard Ratio von 0,51 (95 %-KI: [0,35; 0,74];  $p=0,0003$ ). Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG hat Ixazomib in Bezug auf die Zukunftsperspektive einen erheblichen Zusatznutzen (7). In den übrigen Skalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 zeigten sich zwischen den Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die Analysen mit der Operationalisierung Zeit bis zur ersten Verschlechterung ergaben statistisch signifikante Vorteile für Ixazomib + LenDex in der Skala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 mit einem

Hazard Ratio von 0,76 (95 %-KI: [0,63; 0,92]; p=0,004) im Vergleich zu Placebo + LenDex. Statistisch signifikante Vorteile zeigten sich zudem in der Zukunftsperspektive (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,62; 0,92]; p=0,005). Statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil der Ixazomib-Kombination wurde für die Skala Lebensqualität/allgemeiner Gesundheitszustand (HR [95 %-KI]: 1,21 [1,01; 1,45]; p=0,038) festgestellt.

#### Fazit

Ixazomib wirkte sich positiv auf den Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus, indem es das Risiko für eine dauerhafte Verschlechterung der Zukunftsperspektive um 49 % reduzierte. Der positive Effekt von Ixazomib auf die Zukunftsperspektive zeigte sich konsistent in allen Analysen und ist auf die höhere Wirksamkeit der Ixazomib-Kombination im Vergleich zur Placebo-Kombination zurückzuführen. So erreichten Patienten unter Ixazomib mit höheren Wahrscheinlichkeit ein tiefes Ansprechen und eine signifikante Verlängerung der progressionsfreien Zeit (4) wodurch sich die Sorgen und Ängste in Bezug auf den künftigen Gesundheitszustand bzw. den Tod verringerten.

Zudem zeigte sich für Ixazomib ein Vorteil für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung in der Skala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (Responsekriterium 15 %) (4). Ein Nachteil ergab sich für die Skala Lebensqualität/allgemeiner Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 (Responsekriterium 10 % und 15 % (4)), wobei sich anhand der visuellen Analogskala des EQ-5D kein Unterschied im allgemeinen Gesundheitszustand ableiten ließ (4). In den stetigen Analysen wurde ein Vorteil für Ixazomib in der Skala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 festgestellt (1).

Ixazomib führte darüber hinaus zu einer besseren Kontrolle des Symptoms Appetitverlust (Responsekriterium 10 % und 15 % (4)) und Fatigue (stetige Analysen) (1). Nachteile in der erhobenen

	<p>Symptomatik, die auch zahlreiche arzneimittelbedingte Symptome umfasst, zeigten sich unter Ixazomib nicht. Dies unterstreicht die gute Verträglichkeit von Ixazomib als Add-on-Therapie zur Kombination aus Lenalidomid und Dexamethason.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Da einer Verschlechterung von patientenberichteten Endpunkten, die über einen Zeitraum anhält, für die Patienten aufgrund der Dauerhaftigkeit eine höhere Relevanz zugesprochen wird, sind für die Beurteilung der Schmerzwahrnehmung (BPI-SF), des allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20) in der Studie C16010 die von Takeda in der Stellungnahme vorgelegten Responderanalysen mit der Operationalisierung Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte für die Nutzenbewertung von Ixazomib heranzuziehen.</p>	
<p>S. 38, Zeilen 23-35</p> <p>S. 50, Zeilen 1-17</p>	<p><b>3. Zusatznutzen von Ixazomib für Patienten ohne Bortezomib-Vortherapie</b></p> <p>In den post hoc durchgeführten Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Studie C16010 eine Effektmodifikation durch das Merkmal Bortezomib-Vortherapie mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0424. In der Subgruppe der Personen ohne vorherige Bortezomib-Therapie zeigte sich auf Basis eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ixazomib + LenDex im Vergleich zu Placebo + LenDex mit einem Hazard Ratio von 0,70 (95%-KI: [0,50; 0,98]; <math>p=0,038</math>) und einer Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit um mehr als 16 Monate (63,5 vs. 47,1 Monate). Im Dossier wurden ergänzend Sensitivitätsanalysen präsentiert, für die in jeder Subgruppe separat ein Test auf den Behandlungseffekt</p>	<p><u>Zur „Mortalität“ aus den Tragenden Gründen:</u></p> <p>Das Gesamtüberleben ist in der Studie C16010 als die Zeit ab der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache definiert.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>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.</p>

durchgeführt wurde. Hierbei zeigte sich für Bortezomib-naive Patienten kein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p=0,076$ ) (4).

Der G-BA hat für die Nutzenbewertung die Ergebnisse aus post hoc für das Dossier durchgeführten Subgruppenanalysen (mit Interaktionsterm) mit der Begründung berücksichtigt, dass diese Testprozedur, gegenüber den Subgruppen-spezifischen Testungen, mit einer höheren statistischen Power einhergeht. Jedoch war aus Sicht des G-BA nicht abschätzbar, ob sich für das Merkmal Vortherapie mit Bortezomib eine konsistente Effektmodifikation über mehrere patientenrelevante Endpunkte zeigt (1).

Takeda weist darauf hin, dass die Prozedur zur Durchführung von Subgruppenanalysen weder im statistischen Analyseplan noch im Studienprotokoll a priori festgelegt war. Aus Sicht von Takeda ist die im Dossier dargestellte primäre Subgruppenanalyse (basierend auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell) der Sensitivitätsanalyse (basierend auf einem separaten stratifizierten Cox-Regressionsmodell) nicht nur aufgrund der höheren statistischen Power überlegen, sondern auch die Möglichkeit bietet, den Beitrag der einzelnen Subgruppen-Effekte zum Gesamteffekt und somit eine Effektmodifikation zu erfassen.

Zudem reicht Takeda mit der vorliegenden Stellungnahme die Ergebnisse der Interaktionstests sowie Subgruppenanalysen für das Subgruppenmerkmal Bortezomib-Vortherapie für patientenrelevante Endpunkte nach, um den Zusatznutzen für Patienten ohne Bortezomib-Vortherapie besser bewerten zu können.

Die Ergebnisse der Interaktionstests sind je Endpunkt zusammenfassend in Tabelle 3 dargestellt.

Tab. 3: Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für das Subgruppenmerkmal Bortezomib-Vortherapie in der Studie C16010

Endpunkt	Interaktions-p-Wert*
----------	----------------------

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

<b>Mortalität</b>			hinreichend angesehen, um entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten.
Gesamtüberleben <sup>a</sup>		<b>0,0424</b>	
<b>Morbidität</b>			
Schmerz gemäß BPI-SF	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>b</sup>	<b>0,0311</b>	
	Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>c</sup>	0,3187	
Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>b</sup>	0,9684	
	Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>d</sup>	0,9973	
Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30			
Appetitverlust	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>b</sup>	0,9397	
	Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>e</sup>	0,8285	
Schmerzen	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>b</sup>	0,3753	
	Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>e</sup>	0,9059	
Dyspnoe	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>b</sup>	0,9481	
	Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>e</sup>	0,4994	
Schlafstörungen	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>b</sup>	0,9805	
	Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>e</sup>	0,6169	
Fatigue	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>b</sup>	0,9668	
	Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>e</sup>	0,4183	
Diarrhoe	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>b</sup>	0,5257	
	Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>e</sup>	<b>0,0153</b>	
Übelkeit und Erbrechen	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>b</sup>	0,6641	
	Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>e</sup>	0,6696	
Verstopfung	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>b</sup>	0,3102	
	Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>e</sup>	0,4293	

Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20		
Krankheits-symptome	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>b</sup>	0,1343
	Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>e</sup>	0,8660
Nebenwirkungen der Behandlung	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>b</sup>	0,9569
	Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>e</sup>	0,8502
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)</b>		
Lebensqualität /Allgemeiner Gesundheitszustand	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>b</sup>	0,5161
	Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>f</sup>	0,4119
Körperliche Funktion	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>b</sup>	0,8847
	Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>f</sup>	0,1587
Emotionale Funktion	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>b</sup>	0,4865
	Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>f</sup>	0,3562
Kognitive Funktion	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>b</sup>	0,4162
	Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>f</sup>	0,1050
Soziale Funktion	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>b</sup>	0,7745
	Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>f</sup>	0,5546
Rollenfunktion	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>b</sup>	0,4460
	Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>f</sup>	0,7634
HRQoL gemäß EORTC QLQ-MY20		
Zukunftsperspektive	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>b</sup>	0,6075
	Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>f</sup>	0,7024
Körperwahrnehmung	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>b</sup>	0,7157
	Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>f</sup>	0,1395
<b>Sicherheit</b>		

Unerwünschte Ereignisse <sup>g</sup>	0,7468
Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad $\geq 3$ ) <sup>g</sup>	0,1885
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse <sup>g</sup>	0,9193
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten <sup>g</sup>	0,5418
<p>*berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Stratifizierungsfaktoren und Behandlung, Subgruppenvariable sowie dem Interaktionsterm Subgruppenvariable*Behandlung als Kovariablen</p> <p><b>a</b> Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten</p> <p><b>b</b> Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung gemäß Tab. 2 der Stellungnahme</p> <p><b>c</b> Zeit bis zur 1. Verschlechterung von BPI Stärkster Schmerz (Zunahme um <math>\geq 2</math> Punkte) gemäß (4)</p> <p><b>d</b> Zeit bis zur 1. Verschlechterung von Allgemeiner Gesundheitszustand (Abnahme um <math>\geq 15</math> Punkte) gemäß (4)</p> <p><b>d</b> Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Abnahme um <math>\geq 15</math> Punkte) gemäß (4)</p> <p><b>e</b> Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Zunahme um <math>\geq 10</math> Punkte) gemäß Tab. 2 der Stellungnahme</p> <p><b>f</b> Zeit bis zur 1. Verschlechterung (Abnahme um <math>\geq 10</math> Punkte) gemäß Tab. 2 der Stellungnahme</p> <p><b>g</b> Zeit bis zum 1. Auftreten des Ereignisses gemäß (4)</p>	

Hierbei zeigte sich, dass – über das Gesamtüberleben hinaus ( $p=0,0424$ ) - auch für die Skala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung;  $p=0,0153$ ) sowie für das BPI Stärkster Schmerz des BPI-SF (Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung;  $p=0,0311$ ) eine statistisch signifikante Interaktion vorliegt. Für Patienten ohne Vorbehandlung mit Bortezomib ergab sich für die Skala Diarrhoe kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,81 [0,58; 1,11];  $p=0,1894$ ); für Patienten mit Bortezomib-Vorbehandlung war der Unterschied statistisch signifikant zum Nachteil von Ixazomib + LenDex im Vergleich zu Placebo + LenDex (HR [95 %-KI]: 1,31 [1,05; 1,63];  $p=0,0172$ ). In Bezug auf das BPI Stärkster Schmerz zeigten sich weder für Patienten mit Bortezomib-Vortherapie (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,43; 1,06;  $p=0,085$ ] noch für Patienten ohne Bortezomib-Vortherapie (HR [95 %-KI]: 1,86 [0,83; 4,16;  $p=0,1304$ ] statistisch signifikante Unterschiede (19).

Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich keine Effektmodifikation. Infolgedessen sind die in der ITT-Population beobachteten Effekte in den Endpunkten Allgemeiner Gesundheitszustand, Schmerzwahrnehmung, Symptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit auf Bortezomib-naive Patienten übertragbar.

Insgesamt belegen die Ergebnisse aller vorgelegten Subgruppenanalysen, dass Patienten ohne vorherige Bortezomib-Therapie in besonderem Maße von einer Behandlung mit Ixazomib profitieren können.

Ixazomib reduzierte in dieser Studienteilpopulation das Mortalitätsrisiko um 30 % (HR [95%-KI]: 0,70 [0,50; 0,98];  $p=0,038$ ) statistisch signifikant bei einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit im Median um 16 Monate (63,5 vs. 47,1 Monate). Ixazomib wirkte sich zudem positiv auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus, in dem es die Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-MY20) der Patienten erheblich verbesserte. Das Risiko einer dauerhaften Verschlechterung der Zukunftsperspektive reduzierte sich unter Ixazomib + LenDex im Vergleich zu LenDex um 49 %.

Die Vorteile von Ixazomib in der Wirksamkeit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gehen nicht zu Lasten der Verträglichkeit. So führte die Zugabe von Ixazomib zur Zweifachkombination aus Lenalidomid und Dexamethason nicht zu einer substantiellen Zunahme der Toxizität.

Die Rationale für die Überlegenheit der Ixazomib-Kombination bei Patienten ohne Bortezomib-Vorthherapie liegt darin begründet, dass jene fast ausnahmslos Proteasom-Inhibitor-naiv und somit größtenteils

empfindlich für die erstmalige Behandlung mit einem Proteasom-Inhibitor waren. Patienten hingegen, die bereits zuvor Bortezomib erhielten, entwickelten vermutlich eine sekundäre Resistenz, wie sie auch unter Re-Exposition mit Bortezomib beobachtet wird (20, 21), mit der Folge, dass sich in dieser Studienteilpopulation kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Behandlungsgruppen zeigte (4). Diese Form der erworbenen Resistenz ist häufig auf eine Punktmutation des Gens für die Proteasom-Untereinheit Beta Typ 5 (PSMB5) zurückzuführen, welche die für Bortezomib und Ixazomib essenzielle Chymotrypsin-ähnliche Proteasom-Aktivität beinhaltet (20-23).

Dem Ansprechen, der Remissionsdauer sowie den Nebenwirkungen der vorausgegangenen Therapie kommt somit neben krankheitsbezogenen und patientenbezogenen Faktoren eine große Bedeutung bei der Therapieentscheidung im rezidierten/refraktären Multiplen Myelom zu (24).

**Vorgeschlagene Änderung:**

Die im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme nachgereichten Ergebnisse zu den Interaktionstests und Subgruppenanalysen für das Subgruppenmerkmal Bortezomib-Vortherapie sind zusätzlich zu den Subgruppenanalysen aus Modul 4 des Nutzendossiers für die Nutzenbewertung von Ixazomib heranzuziehen. Aus den zuvor genannten Gründen sollten aus Sicht von Takeda für alle Endpunkte primär Subgruppenanalysen auf Basis des stratifizierten Cox-Regressionsmodells berücksichtigt werden. In Bezug auf patientenberichtete Endpunkte sind die Effekte maßgeblich anhand der

	<p>Responderanalysen für die Zeit bis zur bestätigten dauerhaften Verschlechterung zu beurteilen.</p>	
<p>Seite 74, Zeilen 28-34</p>	<p><b>4. Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b></p> <p>Der G-BA merkte an, dass unerwünschte Ereignisse (UE) gemäß den Studiencharakteristika die zweithäufigste Ursache für einen Abbruch der Studienmedikation (Ixazomib/LenDex: n=94 (26 %), Placebo/LenDex: n=80 (22 %)) waren und diese Angaben nicht mit der berichteten Anzahl der Abbrüche wegen UE im Rahmen der Sicherheitsanalysen (Ixazomib/LenDex: n=140 (39 %), Placebo/ LenDex: n=116 (32 %)) übereinstimmen (1).</p> <p>Takeda erläutert, dass die sich die Angaben aus der Patientendisposition auf Patienten beziehen, welche die gesamte Studienbehandlung primär aufgrund eines UE beendeten. Diese Auswertung schließt beispielsweise Patienten aus, die eine oder mehrere Substanzen der Kombinationstherapie absetzten, bevor sie die Studienbehandlung aufgrund eines Progresses abbrachen. In den Sicherheitsanalysen hingegen sind alle Patienten aufgeführt, die mindestens einen Wirkstoff des Therapieregimes aufgrund eines UE absetzten.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Es ist keine Änderung notwendig.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Ixazomib; 01. Februar 2022. 2022a.
2. Takeda GmbH. Fachinformation NINLARO® 2,3 mg/3 mg/4 mg Hartkapseln; Stand: Dezember 2021. 2021a.
3. Millenium Pharmaceuticals. Clinical Study Protocol C16010 Amendment 6 - 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; 12.12.2016. 2016.
4. Takeda GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Ixazomib: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Stand: 01. November 2021. 2021b.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Entwurf für Version 6.0 vom 05.12.2019. 2019.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 6.0 vom 05.12.2020. 2020.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 6.1 vom 24.01.2022. 2022.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Verfahrensordnung: Änderung der Modulvorlage in der Anlage II zum 5. Kapitel; 17.06.2021. 2021a.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021 - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021b.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Carfilzomib (Neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mindestens 1 Vortherapie, Kombination mit Daratumumab und Dexamethason); 15. Juli 2021. 2021c.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Isatuximab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason); 04. November 2021. . 2021d.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Isatuximab (Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason); 04. November 2021. 2021e.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Elotuzumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason); 16. Dezember 2021. 2021f.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Daratumumab (neues

Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason); 03. Februar 2022. 2022b.

15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1090; Carfilzomib (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Stand: 13.04.2021. 2021.

16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Isatuximab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason); 04. November 2021. 2021g.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Isatuximab (Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason); 04. November 2021. 2021h.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason); 03. Februar 2022. 2022c.

19. Takeda GmbH. Analysen zur Stellungnahme - Nutzenbewertung Ixazomib vom 01.02.2022. Vorgangsnummer 2021-11-01-D-753. 2022.

20. Bai Y, Su X. Updates to the drug-resistant mechanism of proteasome inhibitors in multiple myeloma. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2021;17(1):29-35.

21. Niewerth D, Jansen G, Assaraf YG, Zweegman S, Kaspers GJL, Cloos J. Molecular basis of resistance to proteasome inhibitors in hematological malignancies. *Drug Resistance Updates*. 2015;18:18-35.

22. Allmeroth K, Horn M, Kroef V, Miethe S, Müller R-U, Denzel MS. Bortezomib resistance mutations in PSMB5 determine response to second-generation proteasome inhibitors in multiple myeloma. *Leukemia*. 2021;35(3):887-92.

23. Muz B, Ghazarian RN, Ou M, Luderer MJ, Kusdono HD, Azab AK. Spotlight on ixazomib: potential in the treatment of multiple myeloma. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:217-26.

24. Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Leitlinienreport 1.01 (Konsultationsfassung), 2021, AWMF Registernummer: 018/035OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/multiples-myelom/> (Zugriff am 17.02.2022). 2021.

-

## 5.2 Stellungnahme: Stemline Therapeutics

Datum	22.02.2022
Stellungnahme zu	Ixazomib (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)
Stellungnahme von	<p style="text-align: center;"><i>Stemline Therapeutics</i></p> <p style="text-align: center;"><i>Dr. Kirsten H. Herrmann, Director Market Access D-A-CH</i></p> <p style="text-align: center;"><i>Grafenaustrasse 3, 6300 Zug</i></p>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics Switzerland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Stemline Therapeutics (im Weiteren: Stemline) plant als Lizenznehmer von Karyopharm Therapeutics das Arzneimittel Nexpovio® (Wirkstoff: Selinexor) in diesem Jahr in Deutschland erstmalig in den Verkehr zu bringen. Wie Ixazomib wird Selinexor voraussichtlich zur Behandlung von Patienten mit einem Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, zugelassen. Aus diesem Grund möchte sich Stemline am Stellungnahmeprozess für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Ixazomib beteiligen und sich insbesondere zu der Größe der Zielpopulation äußern.</p> <p>Bei der Herleitung der Zielpopulation geht der pharmazeutische Unternehmer (die Takeda GmbH, im Weiteren: Takeda) im Dossier zunächst auf die 4.700 – 7.000 GKV-Patienten der vorherigen G-BA-Beschlüsse in der Indikation ein. Diese Schätzung entspräche nicht mehr der derzeitigen Versorgungssituation, da die Zahlen auf einen Datenstand aus dem Jahr 2016 zurückgehen und Patienten heutzutage durch das erweiterte Spektrum an Therapieoptionen längere Remissionsphasen erreichen können. Folglich müssen die Patientenzahlen aktualisiert werden, da im Vergleich zum Jahr 2016 von höheren Patientenzahlen ausgegangen werden muss. Zur Aktualisierung berechnete Takeda eine jährliche Steigerungsrate basierend auf der Veränderung der 10-Jahresprävalenz von 2011 – 2016. Im Ergebnis kommt Takeda auf eine jährliche Steigerungsrate der 10-Jahresprävalenz von 2,92 %. Wird diese Steigerungsrate auf die Zielpopulation des Jahres 2016 (4.700 – 7.000 Patienten) angewendet, ergibt sich für das Jahr 2020 eine Anzahl von</p>	<p>Zu den „Patientenzahlen“ aus den Tragenden Gründen:</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>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.</p> <p>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).</p>

Stellungnehmer: Stemline Therapeutics Switzerland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>5.427 – 8.083 GKV-Patienten mit einem Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. Takeda beschreibt zudem, dass eine Berechnung mit der 10-Jahresprävalenz des Robert-Koch-Institutes für das Jahr 2020 zu einer ähnlichen Patientenzahl führen würde.</p> <p>Das IQWiG bestätigt dieses Vorgehen und stellt ebenfalls fest, dass eine Aktualisierung der Datengrundlage insbesondere in Hinblick auf die veränderte Therapiesituation erforderlich sei.</p> <p>Stemline stimmt der Einschätzung von Takeda und des IQWiG zu, dass eine Aktualisierung der Schätzung der Größe der Zielpopulation der Patienten mit einem Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, notwendig ist und im Vergleich zum Jahr 2016 eine größere Population umfasst.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

### 5.3 Stellungnahme: Amgen GmbH

Datum	18.02.2022
Stellungnahme zu	Ixazomib / Ninlaro®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In seiner Bewertung hat der G-BA den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) und die Zeit bis zur Krankheitsprogression nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe S.18). Der Endpunkt PFS und damit die Bestimmung der Progression in der Studie C16010 wurde anhand der IMWG-Kriterien definiert.</p> <p>Beim Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus den Ereignissen Tod und Krankheitsprogression zusammensetzt. Die Patientenrelevanz des Ereignisses Tod ist unbestritten. Das Ereignis Krankheitsprogression ist für den betroffenen Patienten ebenfalls schwerwiegend und relevant – insbesondere auch nach der Primärtherapie. Eine klinische Krankheitsprogression bedeutet in der Regel ein (Wieder-) Auftreten oder eine Verschlimmerung von Symptomen und damit eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Verkürzung der Lebenserwartung (Jordan 2013, Ludwig 2014, Mols 2012). Daher ist die Verlängerung der Zeit bis zur Progression und die Ausweitung der symptomfreien Zeit ein primäres Therapieziel (DGHO 2018), insbesondere, da es sich beim multiplen Myelom trotz aller Fortschritte in den vergangenen Jahren durch neue Medikamente und Kombinationen im absolut überwiegenden Fall noch um eine unheilbare Erkrankung handelt.</p> <p>Die Krankheitsprogression ist u.a. definiert durch die Entstehung neuer oder die Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmazytome. Dies sind für die Betroffenen kritische Ereignisse, die mit Schmerzen, Frakturgefahr und Hyperkalzämie</p>	<p><i>Zum „Progressionsfreies Überleben“ aus den Tragenden Gründen:</i></p> <p>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.</p> <p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>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.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einhergehen können. Knochenschmerzen und -frakturen sowie Fatigue haben nachgewiesenermaßen den größten negativen Einfluss auf die Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit von Patienten mit multiplm Myelom (Jordan 2013). Eine Hyperkalzämie kann wiederum zu Niereninsuffizienz, Fatigue und Störungen des Zentralnervensystems bis hin zu Verwirrung, Somnolenz und Koma führen (Ralston 1990). Darüber hinaus ist die Krankheitsprogression mit einem Anstieg an Plasmazellen im Knochenmark assoziiert. Dies bedingt eine Verdrängung gesunder Knochenmarkzellen und schwächt das Immunsystem, wodurch anämiebedingte Symptome wie Fatigue, Dyspnoe und Tachykardie begünstigt werden und teils schwere Infektionen auftreten können. Der Anstieg der M-Proteinkonzentration im Serum und / oder Urin ist ein weiterer Parameter zur Messung der Krankheitsprogression. Das M-Protein bezeichnet funktionslose Immunglobuline (auch Teile davon, sog. Leichtketten), die von entarteten Plasmazellen produziert werden und im Falle von Leichtketten bei höherer Konzentration in den Nieren ausfallen und zu Niereninsuffizienz bis hin zu Nierenversagen und Dialysepflicht führen können (Dimopoulos 2008, Stringer 2011).</p> <p>Ein Aufschub der Progression stellt daher ein patientenrelevantes Therapieziel gerade bei mehrfach rezidivierenden malignen Erkrankungen dar und ist insbesondere in klinischen Studien mit kurzer Studiendauer ein wichtiger Endpunkt, um Aussagen zur Effektivität einer Therapie zu ermöglichen (DGHO 2013). Auch die Zulassungsbehörden (EMA 2019, FDA 2018) sehen den Endpunkt als relevant an. Gerade beim multiplen Myelom ist dieser als ein wichtiges Therapieziel anerkannt (DGHO 2018).</p>	<p>Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Insgesamt sollte der Endpunkt PFS aufgrund der Relevanz für Myelompatienten uneingeschränkt als patientenrelevant in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: / Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: / Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e V. (DGHO) 2013. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Verfügbar unter: [https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho\\_gpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf), abgerufen am: 14.02.2022.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e V. (DGHO) 2018. Multiples Myelom Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Druckfassung). 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/pdf/20180918-051944.pdf>, abgerufen am: 14.02.2022.
3. Dimopoulos, M. A., Kastiris, E., Rosinol, L., Blade, J. and Ludwig, H. 2008. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 22(8): 1485-1493.
4. European Medicines Agency (EMA) 2019. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. 05 January 2019 EMA/CHMP/205/95 Rev.6. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf), abgerufen am: 14.02.2022.
5. Food and Drug Administration (FDA) 2018. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>, abgerufen am: 14.02.2022.
6. Jordan, K., Proskorovsky, I., Lewis, P., Ishak, J., Payne, K., Lordan, N., Kyriakou, C., Williams, C. D., Peters, S. und Davies, F. E. 2013. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Support Care Cancer* 22(2): 417-426.
7. Ludwig, H., Miguel, J. S., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Garcia Sanz, R., Powles, R., Lentzsch, S., Ming Chen, W., Hou, J., Jurczynszyn, A., Romeril, K., Hajek, R., Terpos, E., Shimizu, K., Joshua, D., Hungria, V., Rodriguez Morales, A., Ben-Yehuda, D., Sondergeld, P., Zamagni, E. und Durie, B. 2014. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia* 28(5): 981-992.
8. Mols, F., Oerlemans, S., Vos, A. H., Koster, A., Verelst, S., Sonneveld, P. und van de Poll-Franse, L. V. 2012. Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. *Eur J Haematol* 89(4): 311-319.
9. Ralston, S., Gallacher, S., Patel, U., Campbell, J. und Boyle, I. 1990. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med*. *Ann Intern Med* 112(7): 499-504.

10. Stringer, S., Basnayake, K., Hutchison, C. und Cockwell, P. 2011. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). Bone Marrow Res 2011: 493697.

#### 5.4 Stellungnahme: MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	21.02.2022
Stellungnahme zu	Ixazomib (Ninlaro®)
Stellungnahme von	<i>MSD SHARP &amp; DOHME GMBH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 23	<p>Anmerkung:</p> <p><b>Zeit bis zur 1. antineoplastischen Folgetherapie</b></p> <p>Der Endpunkt „Zeit bis zur 1. antineoplastischen Folgetherapie“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Endpunkt „Zeit bis zur 1. antineoplastischen Folgetherapie“ ist zu berücksichtigen. Bei Krebs als verzehrender, in den allermeisten Fällen tödlich endender Erkrankung werden Arzt und Patient die Therapie nicht leichtfertig umstellen, zumal im fortgeschrittenen Stadium nach Therapieumstellung meist nur noch weniger wirksame Therapieoptionen zur Verfügung stehen, die schnellstmöglich angewandt werden. Auch ist anzumerken, dass Patienten bei Fortschreiten der Krebserkrankung eine Therapieumstellung einfordern bzw. dass Ärzte die Therapie danach ausrichten (Therapieumstellung bei Progression, auch radiologisch).</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach §35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Ixazomib. Stand: 14.02.2022. Zugriff unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5191/2021-11-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Ixazomib\\_D-753.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5191/2021-11-01_Nutzenbewertung-G-BA_Ixazomib_D-753.pdf)

## 5.5 Stellungnahme: Roche Pharma AG

Datum	21.02.2022
Stellungnahme zu	Ixazomib (Ninlaro®), Takeda GmbH
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.02.2022 wurde die Nutzenbewertung zu Ixazomib (Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixazomib (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) veröffentlicht (1).</p> <p>Die Roche Pharma AG vertreibt Arzneimittel, die in der Hämatologie einen hohen Stellenwert im deutschen Versorgungsalltag haben. Roche ist weiterhin bestrebt, wirksame innovative Therapien für Patienten mit malignen hämatologischen Neoplasien, einschließlich dem Multiplen Myelom, zu entwickeln.</p> <p>Daher nimmt Roche folgend Stellung bezüglich der Nutzenbewertung von Ixazomib.</p>	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 19, Zeile 26 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS) als patientenrelevanter Endpunkt.</u></p> <p>In der Nutzenbewertung vom 01.02.2022 zu Ixazomib wird der Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt - damit folgt der G-BA nicht der Einschätzung des pU (1, 2).</p> <p>In der Studie C16010 ist das Fortschreiten der Erkrankung im Sinne eines progressionsfreien Überlebens definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder dem Tod des Patienten ungeachtet der Ursache. Das Ansprechen bzw. die Krankheitsprogression wurde von einem unabhängigen Prüfungskomitee und dem Prüfarzt evaluiert (3).</p> <p>Roche teilt diese Auffassung des G-BA nicht. In der Onkologie ist Progressionsfreies Überleben ein wesentlicher Endpunkt in klinischen Studien und wird von Zulassungsbehörden als relevant</p>	<p>Zum „Progressionsfreien Überleben“ aus den Tragenden Gründen:</p> <p>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 Prüfungskomitee (IRC). Die Analyse des Progressionsfreien Überlebens wurde für die ITT-Population anhand des Datenschnitts vom 12. Juli 2015 durchgeführt.</p> <p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>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</p>

<p>eingestuft (4–6). Die Patientenrelevanz des Endpunkts PFS begründet sich nach Auffassung von Roche folgendermaßen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trotz aller Fortschritte in Diagnostik und Therapie sind auch heute noch viele solide Tumore und hämatologische Neoplasien, besonders, wenn sie ein fortgeschrittenes Stadium erreicht haben, nicht heilbar. Im Falle des Multiplen Myeloms nennt die DGHO Leitlinie neben einer Kontrolle der Multiplen Myelom-bedingten Symptome und der Vermeidung von Endorganschäden, die Verlängerung der progressionsfreien Zeit als wichtiges Therapieziel. Weiterhin deutet sich für das Multiple Myelom eine Korrelation des PFS mit dem Gesamtüberleben an, somit kann das progressionsfreie Überleben als wertvoller Indikator dienen (7). Krankheitsprogression stellt in der Onkologie häufig das Kriterium für den Wechsel des Therapieschemas dar. Das gilt auch für die Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom (8). Ein Therapiewechsel kann zu weiteren Nebenwirkungen und Folgekomplikationen führen, was sich direkt auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt.</li> <li>• Die Relevanz einer verlängerten progressionsfreien Zeit ergibt sich für den Patienten vor allem aus den Belastungen, die mit einem Fortschreiten der Erkrankung verbunden sind. Das Vermindern oder Herauszögern des Progresses und einer damit einhergehenden Symptomatik z.B. Frakturen durch Vergrößerung von Knochenläsionen oder Dialysepflicht durch fortschreitende Niereninsuffizienz, ist für den Patienten unmittelbar relevant. Jede Krankheitsprogression bedeutet außerdem für die Patienten eine enorme psychische Belastung. Das Hinauszögern eines Progresses ist daher ein wichtiges Therapieziel (9).</li> </ul>	<p>IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren.</p> <p>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.</p>
---	---

	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nationale und internationale Fachgesellschaften teilen die Ansicht, PFS als relevanten Endpunkt zu betrachten, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte. Dies gilt insbesondere dann, wenn nachfolgende Therapien Einfluss auf das Gesamtüberleben nehmen können (5, 6, 10). Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung hat z.B. die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) mehrfach auf diesen Sachverhalt verwiesen (11).</li><li>• Für die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) stehen progressionsfreies Überleben und Symptomatik in einem klaren Zusammenhang (4).</li></ul> <p>Nach Auffassung von Roche ist eine Senkung des Risikos für eine Krankheitsprogression als unmittelbar patientenrelevant anzusehen und daher als Morbiditätsparameter in die Nutzenbewertung mit einzubeziehen</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS) ist als patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung des Zusatznutzens beim Multiplen Myelom zu berücksichtigen.</p>	
--	--	--

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo [Wirkstoff: Ixazomib]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5191/2021-11-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Ixazomib\\_D-753.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5191/2021-11-01_Nutzenbewertung-G-BA_Ixazomib_D-753.pdf) [aufgerufen am: 15.02.2022].
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). G21-32 - Ixazomib - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V - Version 1.0. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5192/2021-11-01\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Ixazomib\\_D-753.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5192/2021-11-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Ixazomib_D-753.pdf) [aufgerufen am: 15.02.2022].
3. Takeda GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ixazomib (Ninlaro®): Modul 4A; 2022.
4. EMA. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline; November 2012.
5. EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man Rev 5.
6. Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics; Dezember 2018.
7. Hulin C, Hansen T, Heron L, Pughe R, Streetly M, Plate A et al. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. *Leuk Res*; 59:75–84, 2017. doi: 10.1016/j.leukres.2017.05.019.
8. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Multiples Myelom Leitlinie: Mai 2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 06.09.2021].
9. Dimopoulos M, Sonneveld P, Nahi H, Kumar S, Hashim M, Kulakova M, Duran M, Heeg B, Lam A, Dearden L. Progression-Free Survival as a Surrogate Endpoint for Overall Survival in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Value in Health*; 20(9):A408, 2017. doi: 10.1016/j.jval.2017.08.064.
10. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V Pomalidomid; Dezember 2013.
11. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010; November 2010.

## 5.6 Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)

Datum	21.02.2022
Stellungnahme zu	Ixazomib / Ninlaro Vorgangsnummer 2021-11-01-D-753
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA (BMS)</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß Anwendungsgebiet, auf das sich das Nutzenbewertungsverfahren 2021-11-01-D-753 bezieht, ist Ixazomib (NINLARO®) in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patient:innen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.<sup>3</sup> Ixazomib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, daher gilt der Zusatznutzen bereits mit der Zulassung als belegt. Bei dem vorliegenden Verfahren handelt es sich um eine Neubewertung nach Fristablauf. Die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) erfolgte am 01.02.2022.<sup>4</sup></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt in seinem Dossier Ergebnisse aus der randomisierten kontrollierten Studie C16010/TOURMALINE-MM1 zur Untersuchung von Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason (IxaRd) gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd) vor.</p> <p>Es konnten in der Studie unter IxaRd eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit, verbesserte Ansprechraten sowie eine Verbesserung der Lebensqualität und der Symptomatik gezeigt werden.</p> <p>Bei der Bewertung des Zusatznutzens von IxaRd durch den G-BA fließen patientenrelevante Endpunkte nicht in die Bewertung ein. Vor dem Hintergrund dieser Evidenz wird die Bewertung des G-BA dem</p>	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

<sup>3</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ninlaro-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ninlaro-epar-product-information_de.pdf)

<sup>4</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5191/2021-11-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Ixazomib\\_D-753.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5191/2021-11-01_Nutzenbewertung-G-BA_Ixazomib_D-753.pdf)

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusatznutzen von IxaRd in der vorliegenden Indikation aus Sicht von BMS nicht gerecht.</p> <p>Mit Lenalidomid (Revlimid®), Pomalidomid (Imnovid®) und Elotuzumab (Empliciti®) vertreibt BMS mehrere relevante Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet des Multiplen Myeloms. Da es um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die Therapie des Multiplen Myeloms von allgemeiner Bedeutung sind, möchte BMS die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Ixazomib Stellung zu nehmen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 24	<p><b>Endpunkt Progressionsfreies Überleben</b></p> <p><b>Anmerkung von BMS:</b></p> <p>Der G-BA schließt in seiner Bewertung den Endpunkt PFS nicht ein, obwohl er vom pU als primärer Endpunkt der Studie TOURMALINE-MM1 angegeben wurde. Nach Überzeugung von BMS handelt es bei diesem Endpunkt in der Indikation Multiples Myelom um einen patientenrelevanten Endpunkt.</p> <p>Eine Progression stellt für Patient:innen mit Multiplem Myelom - insbesondere für diejenigen mit fortgeschrittener, refraktärer Erkrankung und damit schlechter Prognose - ein negatives Ereignis mit direkt spürbaren Folgen dar. So bestätigen Patient:innen, dass die Verzögerung der Progression einen positiven psychologischen wie auch körperlich spürbaren Effekt (Symptomverbesserung) hat.<sup>5</sup> Ein Progress, auch wenn er vorerst labordiagnostisch identifiziert wurde, zieht im Allgemeinen Endorganschäden und damit einhergehende Symptome nach sich. Insbesondere seien hier die sogenannten CRAB-Kriterien genannt (Calcium, Renal, Anemia, Bone), welche die hauptsächlich auftretenden</p>	<p><i>Zum „Progressionsfreien Überleben“ aus den Tragenden Gründen:</i></p> <p>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.</p> <p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente</p>

<sup>5</sup> SCHMIDT, U. & JUNG CURT, A. 2013. Diskurs Patienten-relevanter Endpunkte. Market Access & Health Policy, 19-20.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Progressfolgen zusammenfassen. Diese beinhalten osteolytische Knochenerkrankungen mit einhergehenden Schmerzen und/oder Frakturen, Hyperkalzämie mit Folgen wie Übelkeit, Herzrhythmusstörungen, Somnolenz und Koma, sowie myelominduzierte Nierenschädigung aufgrund des akkumulierenden M-Proteins und Anämie als Konsequenz der durch die Knochenmarksinfiltration und weitere pathologische Prozesse gestörten Hämatopoese.<sup>6</sup> Insofern kann auch ein biochemischer Progress, d.h. ein solcher, der über einen Anstieg des M-Proteins nachgewiesen wird, im fortgeschrittenen Zustand der Erkrankung als Therapieindikation gewertet werden, um dem Auftreten oder zumindest der Verschlechterung der genannten Endorganschäden vorzubeugen und die dadurch bedingte Einschränkung der Lebensqualität der Patient:innen zu vermeiden.<sup>7</sup> Im gesamten Feld der Onkologie wird das PFS in klinischen Studien als wesentlicher Endpunkt verwendet und von</p>	<p>„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.</p> <p>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.</p>

<sup>6</sup> ABEDINPOUR, F., OSTERMANN, H. & FISCHER, N. 2012. Klinik. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) MANUAL Multiples Myelom. München: W. Zuckschwerdt Verlag.

<sup>7</sup> STRAKA, C., ODUNCU, et al. 2012. Therapeutisches Konzept. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) MANUAL Multiples Myelom. München: W. Zuckschwerdt Verlag.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als relevant angesehen.<sup>8,9,10</sup> Experten der IMWG sowie deutsche Therapiehandbücher bezeichnen das PFS als Endpunkt der Wahl zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Therapie bei fortgeschrittenem, refraktärem Multiplen Myelom.<sup>Fehler! Textmarke nicht definiert.,11,12</sup></p> <p>Bereits eine labordiagnostische Progression weist oftmals statistisch signifikante, negative Auswirkungen auf die Lebensqualität von Patient:innen mit Multiplem Myelom aus. In einer Metaanalyse von 153 Studien wurde gezeigt, dass beim Multiplen Myelom das PFS mit dem Gesamtüberleben korreliert. Ein Monat PFS-Verlängerung übersetzte sich</p>	

<sup>8</sup> DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE E.V. (DGHO). 2013. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V Pomalidomid

<sup>9</sup> EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2017. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. 22 September 2017. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2017/11/WC500238764.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf), abgerufen am: 14.02.2022.

<sup>10</sup> FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). 2018. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>., abgerufen am: 14.02.2022.

<sup>11</sup> ANDERSON K.C., KYLE R.A., et al. 2008. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. Leukemia 22(2): 231-239.

<sup>12</sup> STRAKA C. & SCHMIDMAIER A. 2017a. Endpunkte klinischer Studien. MANUAL Multiples Myelom. In: Straka, C.&Dietzfelbinger, H. (editors). München. W. Zuckschwerdt Verlag.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>demnach im Mittel in einen Gewinn von 2,5 Monaten Gesamtüberleben.<sup>13</sup> Eine Progression der Erkrankung zieht im Allgemeinen, insbesondere wenn die vorhergehende progressionsfreie Zeit kurz war, eine Therapieänderung nach sich.<sup>14</sup> Ein Therapiewechsel geht mit psychologischen und direkt spürbaren Folgen für Patient:innen einher.<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b> Aus Hulin et al. geht hervor, dass jede weitere Krankheitsprogression für die Patient:innen mit einer stärkeren Verzweiflung, Hoffnungslosigkeit und Depression verbunden ist, insbesondere da sie realisieren, dass nach und nach alle möglichen Therapieregime ausgeschöpft sind, aber die Erkrankung nicht mehr ausreichend kontrolliert wird.<sup>15</sup></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Anerkennung des PFS als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation des Multiplen Myeloms.</p>	

<sup>13</sup> FELIX, J., ARAGAO, F., ALMEIDA, J. M., CALADO, F. J. M., FERREIRA, D., PARREIRA, A. B. S., RODRIGUES, R. & RIJO, J. F. R. 2013. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. BMC Cancer, 13, 122.

<sup>14</sup> PALUMBO, A. & ANDERSON, K. 2011. Multiple myeloma. N Engl J Med, 364, 1046-60.

<sup>15</sup> HULIN C., HANSEN T., et al. 2017. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. Leuk Res 59: 75-84.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 24	<p><b>Endpunkt Progressionsfreies Überleben</b></p> <p><b>Anmerkung von BMS:</b></p> <p>Der G-BA schließt in seiner Bewertung den Endpunkt PFS nicht ein, obwohl er vom pU als primärer Endpunkt der Studie TOURMALINE-MM1 angegeben wurde. Nach Überzeugung von BMS handelt es bei diesem Endpunkt in der Indikation Multiples Myelom um einen patientenrelevanten Endpunkt.</p> <p>Eine Progression stellt für Patient:innen mit Multiplem Myelom - insbesondere für diejenigen mit fortgeschrittener, refraktärer Erkrankung und damit schlechter Prognose - ein negatives Ereignis mit direkt spürbaren Folgen dar. So bestätigen Patient:innen, dass die Verzögerung der Progression einen positiven psychologischen wie auch körperlich spürbaren Effekt (Symptomverbesserung) hat.<sup>16</sup> Ein Progress, auch wenn er vorerst labordiagnostisch identifiziert wurde, zieht im Allgemeinen Endorganschäden und damit einhergehende Symptome nach sich. Insbesondere seien hier die sogenannten CRAB-Kriterien genannt (Calcium, Renal, Anemia, Bone), welche die hauptsächlich auftretenden Progressfolgen zusammenfassen. Diese beinhalten osteolytische Knochenerkrankungen mit einhergehenden Schmerzen und/oder</p>	<p><i>Zum „Progressionsfreien Überleben“ aus den Tragenden Gründen:</i></p> <p>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.</p> <p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>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</p>

<sup>16</sup> SCHMIDT, U. & JUNG CURT, A. 2013. Diskurs Patienten-relevanter Endpunkte. Market Access & Health Policy, 19-20.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Frakturen, Hyperkalzämie mit Folgen wie Übelkeit, Herzrhythmusstörungen, Somnolenz und Koma, sowie myelominduzierte Nierenschädigung aufgrund des akkumulierenden M-Proteins und Anämie als Konsequenz der durch die Knochenmarksinfiltration und weitere pathologische Prozesse gestörten Hämatopoese.<sup>17</sup> Insofern kann auch ein biochemischer Progress, d.h. ein solcher, der über einen Anstieg des M-Proteins nachgewiesen wird, im fortgeschrittenen Zustand der Erkrankung als Therapieindikation gewertet werden, um dem Auftreten oder zumindest der Verschlechterung der genannten Endorganschäden vorzubeugen und die dadurch bedingte Einschränkung der Lebensqualität der Patient:innen zu vermeiden.<sup>18</sup> Im gesamten Feld der Onkologie wird das PFS in klinischen Studien als wesentlicher Endpunkt verwendet und von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als relevant angesehen.<sup>19,20,21</sup> Experten der IMWG sowie deutsche</p>	<p>IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren.</p> <p>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.</p>

<sup>17</sup> ABEDINPOUR, F., OSTERMANN, H. & FISCHER, N. 2012. Klinik. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) MANUAL Multiples Myelom. München: W. Zuckschwerdt Verlag.

<sup>18</sup> STRAKA, C., ODUNCU, et al. 2012. Therapeutisches Konzept. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) MANUAL Multiples Myelom. München: W. Zuckschwerdt Verlag.

<sup>19</sup> DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE E.V. (DGHO). 2013. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V Pomalidomid

<sup>20</sup> EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2017. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. 22 September 2017. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2017/11/WC500238764.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf), abgerufen am: 14.02.2022.

<sup>21</sup> FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). 2018. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapiehandbücher bezeichnen das PFS als Endpunkt der Wahl zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Therapie bei fortgeschrittenem, refraktärem Multiplem Myelom.<sup>Fehler! Textmarke nicht definiert.,Fehler! Textmarke nicht definiert.,i,ii</sup></p> <p>Bereits eine labordiagnostische Progression weist oftmals statistisch signifikante, negative Auswirkungen auf die Lebensqualität von Patient:innen mit Multiplem Myelom aus. In einer Metaanalyse von 153 Studien wurde gezeigt, dass beim Multiplem Myelom das PFS mit dem Gesamtüberleben korreliert. Ein Monat PFS-Verlängerung übersetzte sich demnach im Mittel in einen Gewinn von 2,5 Monaten Gesamtüberleben.<sup>iii</sup> Eine Progression der Erkrankung zieht im Allgemeinen, insbesondere wenn die vorhergehende progressionsfreie Zeit kurz war, eine Therapieänderung nach sich.<sup>iv</sup> Ein Therapiewechsel geht mit psychologischen und direkt spürbaren Folgen für Patient:innen einher.<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b> Aus Hulin et al. geht hervor, dass jede weitere Krankheitsprogression für die Patient:innen mit einer stärkeren Verzweiflung, Hoffnungslosigkeit und Depression verbunden ist, insbesondere da sie realisieren, dass nach und nach alle möglichen Therapieregime ausgeschöpft sind, aber die Erkrankung nicht mehr ausreichend kontrolliert wird.<sup>v</sup></p>	

---

Drugs and Biologics. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>, abgerufen am: 14.02.2022.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Anerkennung des PFS als patientenelevanter Endpunkt in der Indikation des Multiplen Myeloms.</p>	

---

<sup>i</sup> ANDERSON K.C., KYLE R.A., et al. 2008. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia* 22(2): 231-239.

<sup>ii</sup> STRAKA C. & SCHMIDMAIER A. 2017a. Endpunkte klinischer Studien. *MANUAL Multiples Myelom*. In: Straka, C.&Dietzfelbinger, H. (editors). München. W. Zuckschwerdt Verlag.

<sup>iii</sup> FELIX, J., ARAGAO, F., ALMEIDA, J. M., CALADO, F. J. M., FERREIRA, D., PARREIRA, A. B. S., RODRIGUES, R. & RIJO, J. F. R. 2013. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. *BMC Cancer*, 13, 122.

<sup>iv</sup> PALUMBO, A. & ANDERSON, K. 2011. Multiple myeloma. *N Engl J Med*, 364, 1046-60.

<sup>v</sup> HULIN C., HANSEN T., et al. 2017. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. *Leuk Res* 59: 75-84.

## 5.7 Stellungnahme: Pfizer Pharma GmbH

Datum	<i>22. Februar 2022</i>
Stellungnahme zu	<i>Ixazomib/Ninlaro® (Anwendungsgebiet Multiples Myelom)</i>
Stellungnahme von	<i>Pfizer Pharma GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung:</p> <p>Die Pfizer Pharma GmbH möchte zu der am 01. Februar 2022 veröffentlichten Dossierbewertung des G-BA im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Ixazomib (Ninlaro®) Stellung nehmen:</p> <p><b>Progressionsfreies Überleben als patientenrelevanter Endpunkt</b></p> <p>Der G-BA folgt in seiner Bewertung vom 01.02.2022 der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers (pU), dass der Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) als unmittelbar patientenrelevant anzusehen sei, nicht (1,2).</p> <p>Der Endpunkt PFS ist operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Erfassung einer Krankheitsprogression oder dem Versterben des Patienten. Die Krankheitsprogression wurde unabhängig von einem IRC (independent review committee) anhand der IMWG-Kriterien evaluiert (2).</p> <p>Als Parameter des Tumoransprechens ist das PFS nicht nur im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen für den Nachweis der Wirksamkeit relevant, sondern besitzt auch im klinischen Alltag eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung. Das PFS bildet zum einen die Dauer der Aktivität eines Wirkstoffs gegen den Tumor ab und gibt zum anderen Aufschluss über das Fortschreiten der Erkrankung. Nicht</p>	<p><i>Zum „Progressionsfreien Überleben“ aus den Tragenden Gründen:</i></p> <p>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.</p> <p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>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.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zuletzt hat das Tumoransprechen Einfluss auf Therapieentscheidungen. Diese Konsequenzen betreffen die Patienten unmittelbar.</p> <p>Das Progressionsfreie Überleben ist in klinischen Studien in der Indikation Multiples Myelom wie auch im gesamten Feld der Onkologie ein anerkannter Endpunkt und wird von Zulassungsbehörden sowie Fachgesellschaften als relevant angesehen</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Aus den oben genannten Gründen sollte das PFS als patientenrelevanter Endpunkt in der Bewertung zu Ixazomib anerkannt und bei der Ableitung des Nutzens/Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p>	<p>Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Ixazomib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. 2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5191/2021-11-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Ixazomib\\_D-753.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5191/2021-11-01_Nutzenbewertung-G-BA_Ixazomib_D-753.pdf)
2. Takeda GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ixazomib (Ninlaro®) Modul 4 A 2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5190/2021\\_11\\_01\\_Modul4A\\_Ixazomib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5190/2021_11_01_Modul4A_Ixazomib.pdf)

-

## 5.8 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.2.2022
Stellungnahme zu	Ixazomib (Ninlaro®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Februar 2022 eine von der G-BA-Geschäftsstelle erstellte Nutzenbewertung zu Ixazomib (Ninlaro®) von Takeda GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Ixazomib ist zugelassen in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. In der ersten Bewertung stuft der G-BA den Zusatznutzen von Ixazomib als nicht quantifizierbar ein und befristete den Beschluss aufgrund der ausstehenden finalen Auswertung der maßgeblichen und zulassungsbegründenden Studie.</p> <p>In der aktuellen Bewertung sieht die G-BA-Geschäftsstelle in einer zusammenfassenden Darstellung positive Effekte bei der Krankheitssymptomatik (Fatigue) und Lebensqualität (emotionale Funktion). Der Hersteller beansprucht im Dossier unter Berücksichtigung der Effekte in allen Endpunktkategorien einen geringen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</b></p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte (z.B. Zeit bis zur Progression, Gesamtansprechen) nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss der Endpunkte widerspricht u.a.</p>	<p>Zum „Progressionsfreien Überleben“ aus den Tragenden Gründen:</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant und vor dem Hintergrund der Therapiesituation einer multiresistenten Infektionskrankheit auch vom besonderen gesellschaftlichen Stellenwert. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nicht-berücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse</p>	<p>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.</p> <p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## 5.9 Stellungnahme: DGHO, DSMM, GMMG

Datum	22. Februar 2022
Stellungnahme zu	Ixazomib (Ninlaro®)
Stellungnahme von	<i>DGHO, DSMM, GMMG</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, German-speaking Myeloma Multicenter Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Dieses Verfahren wird nach Ablauf der im ersten Verfahren festgelegten Frist durchgeführt. Ixazomib ist zugelassen in Kombination mit Dexamethason und Lenalidomid bei Patient*innen mit multiplem Myelom, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben. Ixazomib hat den Status eines Medikamentes zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug). Im ersten Verfahren der frühen Nutzenbewertung (2017-01-15-D-272) zum Einsatz von Ixazomib hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines geringen Zusatznutzens. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens.</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Standard in der Versorgung ist eine Therapie nach Maßgabe der behandelnden Ärzt*innen. Hier stehen &gt;10 unterschiedliche Arzneimittel für Kombinationstherapien zur Verfügung.</li><li>• Basis der Nutzenbewertung ist TOURMALINE-MM1, eine internationale Phase-III-Studie zum Vergleich von Ixazomib/Lenalidomid/Dexamethason versus Placebo/Lenalidomid/Dexamethason.</li><li>• Ixazomib führte gegenüber Placebo zu einer Erhöhung der Remissionsrate, der Rate tiefer Remissionen, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFÜ) (HR 0,82; p=0,0543).</li><li>• Basis der Nutzenbewertung ist TOURMALINE-MM1, eine internationale Phase-III-Studie zum Vergleich von Ixazomib/Lenalidomid/Dexamethason versus Placebo/Lenalidomid/Dexamethason.</li><li>• Ixazomib führte gegenüber Placebo zu einer Erhöhung der Remissionsrate, der Rate tiefer Remissionen, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFÜ) (HR 0,82; p=0,0543).</li></ul>	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, German-speaking Myeloma Multicenter Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ixazomib führte nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Die Berechnung der Unterschiede in der Gesamtüberlebenszeit ist durch Unterschiede in den Nachfolgetherapien bei einer weiteren Progression der Myelomerkrankung zwischen den beiden Studienarmen beeinträchtigt. Ein Crossover war im Protokoll nicht vorgesehen.</li> <li>• Häufiger auftretende Nebenwirkungen sind gastrointestinal, kutan (Exanthem und hämatologisch (Thrombozytopenie)). Die Rate schwerer unerwünschter Nebenwirkungen war im Ixazomib-Arm nicht signifikant höher als im Placebo-Arm.</li> <li>• Die Auswertung der Fragebögen zur Lebensqualität zeigte keine konsistenten Unterschiede zwischen Ixazomib und Placebo.</li> </ul> <p>Ixazomib ist ein wirksamer Proteasom-Inhibitor. Stärken von Ixazomib sind die gute Verträglichkeit und die orale Applikation.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, heterogene Krebserkrankung [1]. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, renaler Funktionseinschränkung, Hyperkalzämie und/oder ausgeprägter Osteodestruktion. Die Diagnostik des Multiplen Myeloms hat sich in den letzten Jahren erweitert und beinhaltet jetzt radiologische Schnittbildverfahren zur Identifikation fokaler Läsionen und Zytogenetik zur Identifikation von Hochrisiko-Patient*innen [1, 2, 3]. Die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt vor allem medikamentös. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet werden. Die Prognose von Patient*innen mit Multiplem Myelom hat sich in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich verbessert [1, 4].</p>	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, German-speaking Myeloma Multicenter Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine Therapie ist bei Patient*innen mit Multiplem Myelom bei Vorliegen manifester Endorganschäden (CRAB) oder bei Erfüllung der sog. SLiM-CRAB Kriterien der <i>International Myeloma Working Group (IMWG)</i> indiziert [2]. Ziel der Behandlung eines symptomatischen MyelomPatient*innen ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Rückbildung myelombedingter Komplikationen [1, 4]. Langfristiges Ziel ist eine Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität.</p> <p>Das Kollektiv bei Rezidiv/Refraktärität ist heterogen, zum einen aufgrund der biologischen Vielfalt der Krankheit, zum anderen durch die Selektion bzw. Induktion neuer Mutationen durch die bisherige Therapie. Die Rezidivpopulation reicht somit von Patient*innen, die möglicherweise aufgrund eines langjährigen und eher spät rezidivierenden Verlaufes andere Vortherapien und wenige neue Substanzen erhalten haben, bis hin zu Patient*innen, die im Bereich von Monaten vor Eintritt der Rezidivtherapie bereits mit den neuen zugelassenen Standardtherapien behandelt wurden. Dies betrifft vor allem die Etablierung der immunmodulatorischen Substanzen (v.a. Lenalidomid) in der Erstlinienbehandlung und nun auch die rasche Implementierung des monoklonalen anti CD38 Antikörpers Daratumumab in der ersten Therapielinie. Da dies bis vor kurzem die Schlüsselsubstanzen der Rezidivtherapie waren, hat deren Anwendung in der Erstlinientherapie für die Gestaltung der Rezidivbehandlung besondere Bedeutung.</p> <p>Die Wahl der Arzneimittel richtet sich neben den Zulassungsbedingungen auch nach der Wirksamkeit der vorhergehenden Therapie, dem phänotypischen Bild des Rezidivs, der Verträglichkeit bzw. Komorbiditäten. Bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit der vorherigen Therapie kann bei der Zweit- oder Drittlinientherapie zwischen Arzneimitteln aus einer anderen oder der derselben Substanzklasse gewählt werden. Bei geringer Wirksamkeit und/oder schlechter Verträglichkeit ist ein Wechsel der Substanzklasse indiziert. Die neuen Arzneimittel sowie die möglichen Kombinationen sind sehr vielfältig und erlauben auch eine Sequenztherapie. Diese wird an das Krankheitsbild, die Vortherapie(n) und Komorbiditäten angepasst.</p> <p>Dreifachkombinationen mit einem oder zwei der neuen Arzneimittel sind in der Regel wirksamer als Zweifachkombinationen. Aktuell stehen mehrere gleichwertige, in der Regel in randomisierten Phase-</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, German-speaking Myeloma Multicenter Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>III-Studien etablierte Kombinationstherapien zur Verfügung. Durch die uneinheitliche Erstlinientherapie ergeben sich unterschiedliche Konstellationen. Wesentliche Kriterien bei der Wahl der Zweitlinientherapie sind die Zusammensetzung und das Ansprechen auf die Erstlinientherapie, insbesondere Dauer und Tiefe der Remission sowie vorherige Therapieverträglichkeit. Optionen in der sog. Zweitlinientherapie sind (alphabetische Reihenfolge, Zulassungsstatus variiert in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Vortherapien):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Carfilzomib/Cyclophosphamid/Dexamethason [5]</li> <li>○ Carfilzomib/Dexamethason [6]</li> <li>○ Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason [7]</li> <li>○ Daratumumab/Bortezomib/Dexamethason [8]</li> <li>○ Daratumumab/Carfilzomib/Dexamethason [9]</li> <li>○ Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason [10]</li> <li>○ Daratumumab/Pomalidomid/Dexamethason [11]</li> <li>○ Elotuzumab/Lenalidomid/Dexamethason [12]</li> <li>○ Isatuximab/Carfilzomib/Dexamethason [13]</li> <li>○ Lenalidomid/niedrig-dosiertes Dexamethason [14]</li> <li>○ Pomalidomid/Bortezomib/Dexamethason [15]</li> </ul> <p>Weitere Optionen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wiederholung der Induktions- und Konsolidierungstherapie aus der Erstlinientherapie bei Patient*innen mit langer, tiefer Remission und guter Verträglichkeit; als Orientierung ist eine Remissionsdauer von &gt;2 Jahren geeignet.</li> </ul>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, German-speaking Myeloma Multicenter Group

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Salvage-Therapie mit autologer Stammzelltransplantation</li> <li>○ allogene Stammzelltransplantation.</li> </ul> <p>Ixazomib ist ein neuer Proteasom-Inhibitor und gehört zur selben Substanzklasse wie Bortezomib und Carfilzomib. Im Unterschied zu den beiden anderen Proteasom-Inhibitoren wird Ixazomib oral appliziert. Daten zum Einsatz beim rezidierten/refraktären Multiplen Myelom sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 1: Ixazomib bei Patient*innen mit rezidiertem/refraktärem Multiplen Myelom</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Studie</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>≥VGPR<sup>2</sup></th> <th>PFÜ<sup>4</sup> (Monate) (HR<sup>3</sup>)</th> <th>ÜL<sup>5</sup> (Monate) (HR<sup>3</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Richardson [17], Dossier</td> <td>TOURMALINE - MM1</td> <td>Lenalidomid + Dexamethason + Placebo</td> <td>Lenalidomid + Dexamethason + Ixazomib</td> <td>722</td> <td>43,9 vs 51,4<sup>6</sup>  p = 0,045</td> <td>15,9 vs 20,0  0,82<sup>7</sup>  p = 0,0543</td> <td>51,6 vs 53,6  n. s.<sup>8</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> N – Anzahl Patient*innen; <sup>2</sup> VGPR – sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Remission); <sup>3</sup> HR – Hazard Ratio; <sup>4</sup> PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; <sup>5</sup> ÜL – Überlebenszeit in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie; <sup>8</sup> n. s. – nicht signifikant;</p> <p>Aufgrund der Daten der TOURMALINE-Studie wurde Ixazomib im Dezember 2016 von der EMA zugelassen.</p>		Erstautor / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	≥VGPR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (Monate) (HR <sup>3</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (Monate) (HR <sup>3</sup> )	Richardson [17], Dossier	TOURMALINE - MM1	Lenalidomid + Dexamethason + Placebo	Lenalidomid + Dexamethason + Ixazomib	722	43,9 vs 51,4 <sup>6</sup>  p = 0,045	15,9 vs 20,0  0,82 <sup>7</sup>  p = 0,0543	51,6 vs 53,6  n. s. <sup>8</sup>	
Erstautor / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	≥VGPR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (Monate) (HR <sup>3</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (Monate) (HR <sup>3</sup> )											
Richardson [17], Dossier	TOURMALINE - MM1	Lenalidomid + Dexamethason + Placebo	Lenalidomid + Dexamethason + Ixazomib	722	43,9 vs 51,4 <sup>6</sup>  p = 0,045	15,9 vs 20,0  0,82 <sup>7</sup>  p = 0,0543	51,6 vs 53,6  n. s. <sup>8</sup>											

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, German-speaking Myeloma Multicenter Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Ixazomib</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Standard ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe der behandelnden Ärzt*innen, siehe auch Kapitel 3. Sie umfasst auch Lenalidomid + Dexamethason, den Vergleichsarm von TOURMALINE-MM1.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist C16010 TOURMALINE-MM1, eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie bei Patient*innen im Rezidiv nach ein bis drei Vortherapien. Auch deutsche Zentren nahmen an der Studie teil.</p> <p>In der Auswertung des Dossiers hatten 61% der Patient*innen eine, die anderen zwei oder drei Vortherapien erhalten. In der Publikation teilten sich diese Arzneimittel bzw. Therapiemaßnahmen folgendermaßen auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bortezomib <span style="float: right;">69%</span></li> <li>- Immunmodulator (Lenalidomid, Thalidomid) <span style="float: right;">55%</span></li> </ul>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, German-speaking Myeloma Multicenter Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>- Autologe Stammzelltransplantation <span style="float: right;">57%</span></p> <p>Die Zahlen weichen etwas vom deutschen Vorgehen ab. Thalidomid wird in Deutschland erst wieder seit kurzem in der Induktionstherapie vor Stammzelltransplantation in Kombination mit Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason, aber kaum bei älteren Patient*innen und nach wie vor mit einer gewissen Zurückhaltung aufgrund der Polyneuropathie (PNP) eingesetzt.</p> <p>Die Dosierung von Dexamethason in der Zulassungsstudie war in beiden Studienarmen gleich. Die Gesamtdosis entspricht dem sogenannten, niedrigdosierten Dexamethason mit Gaben von 40mg an Tag 1, 8 und 15.</p> <p>Der letzte Patient wurde am 27. Mai 2014 in die Studie eingeschlossen. Der erste Datenschnitt erfolgt am 30. Oktober 2014, der finale Datenschnitt am 28. September 2020.</p> <p>Die Ergebnisse der Studie wurden in Peer-Review-Journals publiziert [16, 17].</p>	
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation, war aber nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie. Der Median der Gesamtüberlebenszeit lag bei 53,6 im Ixazomib- versus 51,6 Monaten im Placebo-Arm. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, German-speaking Myeloma Multicenter Group

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>												
	<p>Ein Problem bei der Bewertung der Mortalität ist das Ungleichgewicht zwischen den Studienarmen bezüglich des Einsatzes wirksamer Substanzen bei Rezidiv bzw. Refraktärität, siehe Tabelle 2.</p> <p><b>Tabelle 2: Folgetherapien in TOURMALINE-MM1</b></p> <table border="1" data-bbox="580 791 1066 1099"> <thead> <tr> <th></th> <th style="color: red;">Lenalidomid + Dexamethason + Placebo</th> <th style="color: green;">Lenalidomid + Dexamethason + Ixazomib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Bortezomib</b></td> <td style="color: red;">61,8</td> <td style="color: green;">51,8</td> </tr> <tr> <td><b>Carfilzomib</b></td> <td style="color: red;">33,5</td> <td style="color: green;">27,0</td> </tr> <tr> <td><b>Daratumumab</b></td> <td style="color: red;">33,9</td> <td style="color: green;">24,7</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die jeweils aufgeführten Substanzen können die Überlebenszeit verlängern. Durch das Ungleichgewicht kann der Einfluss von Ixazomib auf die Gesamtüberlebenszeit unterschätzt werden.</p>		Lenalidomid + Dexamethason + Placebo	Lenalidomid + Dexamethason + Ixazomib	<b>Bortezomib</b>	61,8	51,8	<b>Carfilzomib</b>	33,5	27,0	<b>Daratumumab</b>	33,9	24,7	
	Lenalidomid + Dexamethason + Placebo	Lenalidomid + Dexamethason + Ixazomib												
<b>Bortezomib</b>	61,8	51,8												
<b>Carfilzomib</b>	33,5	27,0												
<b>Daratumumab</b>	33,9	24,7												

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, German-speaking Myeloma Multicenter Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hierzu zeigte sich eine Verlängerung auf 20,0 vs 15,9 Monate, HR 0,83, p=0,0543. Die Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie wurde auf 29,2 vs 25,4 Monate verlängert. Der Unterschied war statisch nicht signifikant.</p>	<p><i>Zum „Progressionsfreien Überleben“ aus den Tragenden Gründen:</i></p> <p>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.</p> <p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, German-speaking Myeloma Multicenter Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>„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.</p> <p>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.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</b></p> <p>Die Remissionsrate wurde durch Ixazomib gegenüber Placebo absolut auf 78,2 vs 73,6 erhöht. Das ist eine sehr hohe Remissionsrate für dieses Patientenkollektiv, das im Median zwei Vortherapien erhalten hatte. Ixazomib erhöhte die Rate tiefer Remissionen (≥VGPR) absolut um 7,5% auf 51,4% [Dossier]</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Zur Erfassung der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden der EORTC QLQ30- und der krankheitsspezifische EORTC QLQ-MY20-Fragebogen eingesetzt. Die Rücklaufquoten der Fragebögen waren hoch. Die Ergebnisse der Auswertung der beiden Module sind unterschiedlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Im EORTC QLQ30-Fragebogen zu „Lebensqualität/allgemeiner Gesundheitszustand“ zeigte sich bei der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ixazomib versus Placebo (HR 1,21; p=0,038).</li> <li>- Für die „Körperliche Funktion“ zeigte sich bei der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ixazomib versus Placebo (HR 0,797; p=0,048). 8,55 Monate).</li> <li>- Im EORTC QLQ-MY20-Fragebogen ergab sich für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Responderanalyse bei der Zeit zur erstmaligen Verschlechterung der Zukunftsperspektive ein Unterschied zum Vorteil von Ixazomib versus Placebo (HR 0,65; p=0,001).</li> <li>- In der Responderanalyse zur erstmaligen Verschlechterung von Körperwahrnehmung wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (HR 0,97).</li> </ul>	<p><u>Zur „Lebensqualität“ aus den Tragenden Gründen:</u></p> <p>Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der Studie C16010 anhand der Funktionsskalen 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.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ und für die „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung“ um <math>\geq 10</math> Punkte vor.</p> <p>Auch für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden entsprechend den obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik die Analysen der „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ herangezogen.</p> <p>Bei den Analysen zur „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ um <math>\geq 10</math> Punkte zeigten sich für die Domäne „Globaler Gesundheitsstatus / Globale</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, German-speaking Myeloma Multicenter Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse wird für die gesundheitsbezogene Lebensqualität insgesamt kein relevanter Unterschied festgestellt.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Rate von Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag bei 80,1% im Ixazomib- und bei 74,1% im Placebo-Arm. Die häufigsten Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patient*innen und häufiger im Ixazomib-Arm auftraten, waren: Thrombozytopenie 21,3%, Diarrhoe 10% und Hautausschlag (Exanthem). Die gastrointestinalen Nebenwirkungen mit Diarrhoe und Übelkeit traten vor allem in den ersten 3 Monaten auf.</p>	<p><u>Zu den „Nebenwirkungen“ aus den Tragenden Gründen:</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE), gesamt</i></p> <p>In der Studie C16010 trat bei nahezu allen randomisierten Patientinnen und Patienten, mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UE</i></p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, German-speaking Myeloma Multicenter Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und Abbruch wegen UE liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p>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 <math>\geq 3</math>) als auch für SUE.</p> <p><u>Fazit zu Nebenwirkungen</u></p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Bei Patient*innen mit rezidiertem/refraktärem Multiplen Myelom nach einer oder mehreren Vortherapien ist Ixazomib in Kombination mit Dexamethason und Lenalidomid wirksamer als Placebo. Die Unterschiede zeigten sich in der ersten Auswertung der Zulassungsstudie in der Rate tiefer und kompletter Remissionen sowie in einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit [16].</p> <p>Die finale Auswertung bestätigt die Wirksamkeit von Ixazomib, sowohl mit einem Trend zu einer längeren progressionsfreien Überlebenszeit als auch in der Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie. Allerdings waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant.</p> <p>Auch die Gesamtüberlebenszeit wird nicht signifikant verlängert. In dieser Analyse wird der Effekt von Ixazomib möglicherweise unterschätzt, da sich beim finalen Datenschnitt deutliche Unterschiede in der Verteilung des Einsatzes wirksamer Folgetherapie wie Proteasom-Inhibitoren und dem Anti-CD38-Antikörper Daratumumab zeigten. Jeweils war die Einsatzrate höher im Placebo-Arm, was einen Überlegenheitsvorteil von Ixazomib kompensieren/kaschieren könnte.</p> <p>Die Verträglichkeit von Ixazomib ist gut. Gastrointestinale Nebenwirkungen sind gut beherrschbar und treten vor allem in den ersten drei Monaten auf. Auch die Rate schwerer Hautreaktionen ist mit 5 vs 2% nur gering erhöht. Erfreulicherweise ist die Rate peripherer Neuropathien nicht erhöht, im Unterschied zum ersten Proteasom-Inhibitor Bortezomib.</p>	<p><u>Zur „Gesamtbewertung“ aus den Tragenden Gründen:</u></p> <p>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.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>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)</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, German-speaking Myeloma Multicenter Group

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Messungen zur Lebensqualität zeigen kleine Unterschiede, sie waren in den verschiedenen Modulen allerdings nicht konsistent.</p> <p>Das inhaltliche Problem der Zulassungsstudie liegt im Kontroll-Arm. Es ist unklar, ob die Therapie mit einem anderen Proteasom-Inhibitor, auch eine erneute Bortezomib-Exposition, ähnliche Ergebnisse erbringen würde.</p> <p>Wir haben mit Ixazomib einen wirksamen Proteasom-Inhibitor zur Verfügung. Der Zusatznutzen gegenüber anderen, verfügbaren Kombinationspartnern von Lenalidomid / Dexamethason ist nicht belegt.</p>	<p>keine relevanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason und einer Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-MY20) ergeben sich in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse ebenfalls keine relevanten Unterschiede.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Im Ergebnis wird das Ausmaß des Zusatznutzen als nicht quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15:e538-548, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
3. Rajkumar SV: Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 35:e418-e423, 2016. DOI: [10.14694/EDBK\\_159009](https://doi.org/10.14694/EDBK_159009)
4. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28(suppl 4):iv52-iv61, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx096](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096)
5. Yong K, Hinsley S, Auner HW et al.: Carfilzomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone (KCD) Versus Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone (VCD) for Treatment of First Relapse or Primary Refractory Multiple Myeloma (MM): First Final Analysis of the Phase 2 Muk Five Study. ASH 59<sup>th</sup> Annual Meeting, Abstract 835, 2017. <https://ash.confex.com/ash/2017/webprogram/Paper106015.html>
6. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R et al.: Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:1327-1337, 2017. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30578-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30578-8)
7. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al.: Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 372:142-152, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1411321](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411321)
8. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K et al.: Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 375:754-766, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1606038](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606038)
9. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 396:186-197, 2020. DOI: [10.1016/s0140-6736\(20\)30734-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30734-0)
10. Dimopoulos M, Oriol H, Nahi H et al.: Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 375:1319-1331, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1607751](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607751)
11. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M et al.: Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22:601-812, 2021. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00128-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00128-5)
12. Lonial S, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 373:621-631, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1505654](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505654)
13. Moreau P, Dimopoulos M, Mikhael J et al.: Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone vs carfilzomib in relapsed/refractory multiple myeloma (IKEMA): interim analysis of a phase-3, randomized open-label study. <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper134573.html>
14. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS et al.: Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 11:29-37, 2010. DOI: [10.1016/S1470-2045\(09\)70284-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70284-0)

15. Richardson PG, Oriol A, Beksac M et al.: Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:781-794, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30152-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30152-4)
16. Moreau P, Masszi T, Grzasko N et al.: Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 374:1621-1634, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1516282](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516282)
17. Richardson PG, Kumar SK, Masszi T et al.: Final Overall Survival Analysis of the TOURMALINE-MM1 Phase III Trial of Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 39:2430-2442, 2021. DOI: [10.1200/JCO.21.00972](https://doi.org/10.1200/JCO.21.00972)

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Ixazomib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 9. März 2022

von 11.00 Uhr bis 11.35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma: **Takeda GmbH:**

Herr Ackermann

Herr Dr. Granold

Herr Dr. Joneleit

Herr Dr. Basic

Angemeldete Teilnehmende der Firma: **Stemline Therapeutics:**

Frau Dr. Herrmann

Frau Dr. Trescher

Angemeldete Teilnehmende der Firma: **Amgen GmbH:**

Frau Dr. Ertel

Frau Dr. Potzner

Angemeldete Teilnehmende der Firma: **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Herr Busley

Herr Ziegler

Angemeldete Teilnehmende der Firma: **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Riplinger

Frau Dr. Kellershohn

Angemeldete Teilnehmende der Firma: **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Hliscs

Frau Land

Angemeldete Teilnehmende der Firma: **Pfizer Pharma GmbH:**

Herr Dr. Wegenast

Frau Berger

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG):**

Herr Prof. Dr. Goldschmidt

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Heute haben wir ausnahmsweise am Mittwoch Anhörungstag. Wir fahren fort mit Ixazomib in der Indikation multiples Myelom. Wir haben es mit einer Neubewertung nach Fristablauf zu tun. Der Wirkstoff ist ein Orphan, der auch als Conditional approval zugelassen worden ist. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin vom 1. Februar dieses Jahres, die Sie alle kennen und zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Takeda GmbH, dann Amgen, Bristol-Myers Squibb, MSD SHARP & DOHME, Pfizer Pharma, Roche Pharma, Stemline Therapeutics, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zusammen mit der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom und mit der GMMG und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Meine erste Frage: Wir haben einen Call-in-Benutzer. Wer ist das? Könnte sich der oder die einmal identifizieren?

**Herr Ackermann (Takeda):** Das ist die Firma Takeda. Wir sind über ein Mikrofon zusammen eingeschaltet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar. Dann sind wir schon bei Takeda. Für Takeda müssten Herr Ackermann, Herr Dr. Granold, Herr Dr. Joneleit und Herr Dr. Basic anwesend sein, für die DGHO Herr Professor Wörmann, für die GMMG Herr Professor Goldschmidt, für Stemline Therapeutics Frau Dr. Herrmann und Frau Dr. Trescher, für Amgen Frau Dr. Ertel und Frau Dr. Potzner, für MSD Herr Busley und Herr Ziegler, für Roche Frau Dr. Riplinger und Frau Dr. Kellershohn, für Bristol-Myers Squibb Frau Dr. Hliscs und Frau Land, für Pfizer Herr Dr. Wegenast und Frau Berger und für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der erneuten Dossierbewertung im Zuge der Neubewertung nach Fristablauf einzugehen. Dann würden wir in unsere Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für Takeda? – Herr Ackermann, bitte schön. Sie haben das Wort.

**Herr Ackermann (Takeda):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren des Gremiums! Es freut uns heute sehr, zur Nutzenbewertung von Ixazomib Stellung zu nehmen. Bevor ich beginne, möchte ich Ihnen kurz meine Kollegen vorstellen, die mit mir heute an der Anhörung teilnehmen sowie gerade genannt unsere örtlichen Begebenheiten. Wir befinden uns hier zu viert in einem Meetingraum der Firma Takeda in Berlin und sind über ein gemeinsames Mikrofon zugeschaltet.

Direkt neben mir sitzt Herr Dr. Matthias Granold. Er ist Biologe und als Manager of Medical Writing maßgeblich für die Erstellung des Nutzendossiers verantwortlich. Daneben sitzt Herr Dr. Stefan Joneleit. Er ist Chemiker und für die medizinischen Inhalte zuständig. Herr Dr. Edin Basic, ganz links im Raum, ist Statistiker und hat die Durchführung der statistischen Analysen betreut. Mein Name ist Peter Ackermann. Ich leite die Abteilung Market Access der Onkologie bei Takeda in Deutschland und leite heute die Anhörung.

Das multiple Myelom .... (akustisch unverständlich wegen Tonstörung)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist ganz übel, Herr Ackermann. Das hallt immer so schrecklich.

**Herr Ackermann (Takeda):** Wir haben es gelöst.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay.

**Herr Ackermann (Takeda):** Das multiple Myelom ist gekennzeichnet durch mehrfache rezidive Nachtherapien, zunehmende Reaktivität und abnehmende Zeit zwischen den Rezidiven. Therapieziele sind ein tiefes Therapieansprechen sowie eine langandauernde progressionsfreie Zeit, die den Patienten eine Verlängerung der Überlebenszeit ermöglichen kann. Die Stabilisierung und Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität stellen in allen Therapielinien ein weiteres zentrales Therapieziel dar. Besonderer Bedarf besteht für Patienten mit renalen und kardiovaskulären Begleiterkrankungen, mit Hochrisiko-Zytogenetik und bei Patienten in späteren Therapielinien.

Schon seit 2017 wird Ixazomib in der Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms angewendet und hat sich als eine wirksame und komplett oral anzuwendende Therapie etabliert. Ixazomib ist der erste zugelassene orale Proteasom-Inhibitor und ergänzt die Dreifachkombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason zu einer besser wirksamen Dreifachtherapie, die aufgrund der oralen Applikationsform aus Patientensicht von hoher Bedeutung ist. Ältere und gebrechliche Patienten können durch die orale Einnahme besonders profitieren. Die Erfahrungen mit Ixazomib im Versorgungsalltag bestätigen seither die hohe Wirksamkeit und die sichere Anwendung.

Heute geht es, wie schon gesagt, um die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung aufgrund unreifer Studiendaten. Zur Nutzenbewertung liegen nun die finalen Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Phase-III-Studie TOURMALINE-MM1 vor, die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid und Dexamethason bei erwachsenem Patienten mit multiplen Myelom untersuchte, die ein bis drei Vortherapien erhalten hatten. Die Hinzugabe von Ixazomib zur Zweifachtherapie führte zu einer erheblichen Reduktion der Tumorlast mit einem signifikanten Vorteil im tiefen Ansprechen, einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Zeit und Vorteilen im vollständigen Ansprechen bei gleichzeitiger Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ixazomib zeigte zudem bei Patienten mit besonderem therapeutischem Bedarf, darunter Patienten in späteren Therapielinien und Hochrisikopatienten, positive Effekte in Morbiditätsendpunkten.

In Bezug auf die vorliegende Nutzenbewertung ergeben sich aus den neuen Daten der finalen Analysen zwei Punkte, auf die wir heute gern näher eingehen wollen. Punkt 1 sind die zusätzlichen Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die einen Zusatznutzen aufzeigen. Punkt 2 ist der Vorteil bei Bortezomib-Vorbehandlung.

Punkt 1: Mit der Stellungnahme haben wir weitere Analysen zur Zeit bis zur ersten und bis zur dauerhaften Verschlechterung unter Berücksichtigung unterschiedlicher Schwellenwerte eingereicht. Die Relevanz und die Methodik dieser Analysen wurden hier zuletzt im Rahmen von zeitlich überschneidenden Nutzenbewertungen des multiplen Myeloms diskutiert. Die Analysen aus dem Dossier und der Stellungnahme konnten patientenrelevante Vorteile bei den wichtigen Endpunkten zum Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomkontrolle bestätigen. Es zeigen sich deutliche Vorteile in den Skalen Zukunftsperspektive und Appetitverlust. Der positive Effekt von Ixazomib auf die Zukunftsperspektive zeigte sich zudem konsistent und auch in allen Analysen und insbesondere in der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in einem erheblichen Ausmaß.

Aus Sicht von Takeda sind die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte aussagekräftig, da die Rücklaufquoten während des gesamten Behandlungszeitraumes in Bezug auf die ITT-Population stets bei über 70 Prozent lagen. Diese Ergebnisse sollten in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden.

Punkt 2: Die Ergebnisse des finalen Datenschnitts zeigen, dass Patienten ohne vorherige Bortezomib-Behandlung besonders von der Therapie profitieren. Das Mortalitätsrisiko war um 30 Prozent statistisch signifikant reduziert mit einer Verlängerung der

Gesamtüberlebenszeit im Median um 16 Monate. Die nachgereichten Ergebnisse der Subgruppenanalyse belegen zudem, dass die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte auf die Studienpopulation übertragbar sind und keine signifikanten Unterschiede aufweisen. Ixazomib wirkt sich somit positiv auf die Beobachtung der Effekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik aus. Der höheren Wirksamkeit stehen zudem keine substanziellen Nachteile in der Verträglichkeit und Sicherheit gegenüber.

In der Gesamtschau der Ergebnisse lässt sich aus unserer Sicht für die Gesamtpopulation ein geringer Zusatznutzen von Ixazomib ableiten, der in den Vorteilen in den Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität begründet liegt.

Für Patienten ohne Bortezomib-Vorbehandlung gibt es durch die signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens zusätzlich einen bedeutsamen und klinisch relevanten Zusatznutzen von Ixazomib in der Nutzendimension Mortalität. Ixazomib zeigte zudem bei Patienten mit besonderem therapeutischem Bedarf positive Effekte und stellt insbesondere für Patienten, die aufgrund ihres Alters oder Gebrechlichkeit auf eine orale Therapie angewiesen sind, eine wichtige Therapieoption dar.

Wir freuen uns sehr auf die folgende Diskussion mit Ihnen und stehen für Fragen wie immer sehr gern zur Verfügung. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Ackermann. – Ich habe die erste Frage an Herrn Professor Wörmann oder Herrn Professor Goldschmidt oder beide, mit der ich an den zweiten Punkt anknüpfe, die Interaktion, die wir bezogen auf die Gruppe der Bortezomib-Vorbehandelten und nicht-Vorbehandelten sehen. Mich würde interessieren, wie Sie als Kliniker das Ergebnis aus klinischer Sicht einschätzen. Die Studien mit den Daten, die wir jetzt gesehen haben, zeigen eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal Vortherapie mit Bortezomib. – Das ist die erste Frage.

Zweite Frage: Wie schätzen Sie generell die Größe und Relevanz der Gruppe der Patientinnen und Patienten ein, die ein multiples Myelom haben und keine Bortezomib-Vortherapie in der Versorgungsrealität bekommen? Ist das eine relevante Gruppe, oder ist das eher etwas, was vernachlässigbar ist? Wer kann dazu etwas sagen? Herr Wörmann oder Herr Goldschmidt? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich fange an. Der Punkt von unserer Seite ist: Ich glaube, der Fluch von neuen Studien oder neuen Datenschnitten, die wir jetzt beim multiplen Myelom haben, das trifft auch Ixazomib, ist, dass die Studien zu einem Zeitpunkt gemacht wurden, der nicht exakt der von 2022 ist. Die Studie ist vor fünf bis acht Jahren konzipiert worden. Da war die Erstlinientherapie anders. Heute würden wir, das sagen wir deutlich in unseren Empfehlungen, Bortezomib in die Erstlinientherapie verorten. Allerdings würden wir sogar noch weitergehen. Wir würden auch einen Anti-CD38 Antikörper, also Daratumumab, in die Erstlinientherapie hineintun. Das haben Sie hier auch schon bewertet. Das heißt, die Situation ist, das ist kein Vorwurf an denjenigen, der die Studie gemacht hat, nicht mehr die, wie zu Beginn der TOURMALINE-MM1-Studie.

Die Anzahl der Patienten, die kein Bortezomib in der Erstlinientherapie bekommen haben, wird sehr klein sein. Wenn es Patienten sind, dann sind es möglicherweise Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen. Das haben wir schon öfter diskutiert. Wenn zum Beispiel einer mit einer schweren Polyneuropathie ankommt, würden wir nicht Bortezomib primär geben wollen. Dann gibt es in der Tat eine Gruppe, die davon profitiert. Da würde sich dann das günstige Nebenwirkungsspektrum von Ixazomib bemerkbar machen. – Die Antwort ist: Nein, die Gruppe ist klein. Aber es gibt so eine Gruppe von Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Ergänzungen, Herr Goldschmidt?

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG):** Ja, eine kleine Ergänzung: Erst einmal die grundsätzliche Bestätigung dessen, was Herr Wörmann gesagt hat. Wir haben heute eine andere Welt, 2022. Wie gesagt, CD38 hat in Deutschland einen Stellenwert in der Primärtherapie ganz klar erreicht. Wir werden bei den alten Patienten sicherlich eine Gruppe haben, die in der Primärtherapie Bortezomib-frei ist. Das sind die Patienten, die Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason bekommen. Natürlich können wir im Augenblick diese Patienten nicht einschätzen, weil diese Gruppe zum Studienzeitpunkt nicht zur Verfügung gestanden hat. Wir haben hier einen Klärungsbedarf, der an der Zeit liegt.

Die Größe der Polyneuropathie wird in den Studien unterschiedlich angegeben. Es gibt diese Gruppe – ich würde sie mit 20 Prozent einschätzen –, bei denen eine klinisch relevante Polyneuropathie bei den älteren Patienten über 70/75 vorliegt, die dazu leiten lassen, ein Medikament zu geben, das eine geringere Polyneuropathierate hat als das Bortezomib.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Goldschmidt. – Herr Blindzellner.

**Herr Blindzellner:** Vielen Dank. Das hat schon einmal sehr geholfen. Ich würde gern daran anknüpfen und mich noch einmal an Herrn Goldschmidt und Herrn Wörmann wenden. Wir haben in der Nutzenbewertung die Kombination aus Ixazomib/Lenalidomid und Dexamethason. Das heißt, Lenalidomid-refraktäre Patienten wurden in der Studie ausgeschlossen und kommen aus meiner Sicht in der Zweitlinientherapie für diese Lenalidomid-haltige Kombination erst einmal nicht infrage. Das heißt, wir sprechen eigentlich nicht nur über Patienten, die in der Erstlinie kein Bortezomib bekommen haben, sondern die dürfen bis zum Progress auch kein Lenalidomid bekommen haben. Also, sie müssen noch Lenalidomid-sensitiv sein. Herr Goldschmidt, Sie haben gerade die Dara/Lena/Dexa-Kombination angesprochen. Die würde sich, weil Lenalidomid bis zum Progress eingesetzt wird, eigentlich auch ausschließen. Dann verbliebe, wenn ich es richtig sehe, nur noch die Thalidomid-Melphalan-Prednisolon-Kombination, die meines Wissens nicht mehr eingesetzt wird und wegen der Polyneuropathie aufgrund des Thalidomids ohnehin problematisch wäre. Meine Frage an Sie: Gibt es Kombinationen oder Patienten in der Erstlinie, die weder Bortezomib noch Lenalidomid bis zum Progress bekommen, und wie groß ist diese Gruppe?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Blindzellner. – Wer möchte beginnen? – Herr Goldschmidt, Sie waren direkt adressiert.

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG):** Sicherlich, wenn man die moderne Erstlinientherapie ansieht, bekommen fast alle Patienten Lenalidomid oder Bortezomib in verschiedenen Kombinationen. Die meisten Patienten bekommen, wie bereits ausgeführt, einen CD38-Antikörper. Das ist eine Einschränkung, die Sie vollkommen richtig gemacht haben, dass die Patienten, die mit Dara, Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden, nicht infrage kommen. Das ist ein signifikanter Anteil von Patienten. Ich kenne die Marktdaten aktuell nicht. Nach dem, was wir von Zuweisern berichtet bekommen, ist das sicherlich eine Gruppe um 30 %. Das war ein wichtiger Hinweis.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Goldschmidt. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Noch kurz als Ergänzung: Grundsätzlich haben Sie, Herr Blindzellner, recht. Wir freuen uns, dass die fachärztliche Fortbildung in der Onkologie bei Ihnen so gut fortschreitet. Der Punkt von unserer Seite ist: Es gibt durchaus eine Reihe von Patienten, die die Lenalidomid-Erhaltungstherapie nicht durchziehen werden, sondern aufgrund von Nebenwirkungen aufhören. Das heißt, die haben zwar in der Erstlinientherapie Lenalidomid gesehen, sind aber nicht wirklich bis zur Refraktärität compliant geblieben. Das wären auch Patienten, die in der Zweitlinientherapie wieder dafür infrage kommen würden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Jetzt hat Herr Blindzellner das Wort, um sich a) für das Lob oder das vergiftete Lob zu bedanken und b) eine weitere Frage zu stellen. Bitte schön, Herr Blindzellner.

**Herr Blindzellner:** Ich habe das nicht als vergiftet wahrgenommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay.

**Herr Blindzellner:** Ich hätte noch eine Frage. Das würde man tatsächlich machen, wenn der Patient in der Erstlinie Lenalidomid aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen hat, dass man ihn in der Zweitlinie gleich noch einmal mit einer Lenalidomid-haltigen Kombination behandelt? Oder würde man dann nicht erst – ich weiß nicht – zum Beispiel Carfilzomib oder eine andere Kombination wählen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das wird jetzt sehr differenziert. Es geht auch um erlebte Nebenwirkungen, zum Beispiel wenn einer wirklich in einer guten Remission ist, eine sehr gute monoklonale Remission hat, dann unter Lenalidomid ein wenig Fatigue erlebt, kann er entscheiden, das nicht weiter zu nehmen. Wir würden ihn aber nicht als Lenalidomid-refraktär bezeichnen. Wenn er im vollen Rezidiv ist, wird er das Präparat gern wieder nehmen, weil er damit schon einmal in Remission gekommen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Goldschmidt, Ergänzungen?

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG):** Es ist ein großes Nicken. Wenn man sich anschaut, wie die Patienten aus dieser Therapie Lenalidomid-CD38-Dexamethason herauskommen, hat man analysiert, welche Substanzen reduziert werden. In der Regel ist es das Dexamethason und das Lenalidomid, das CD38 eher nicht. Wie Herr Wörmann ausgeführt hat: Es ist ein anderes Krankheitsgefühl für einen Patienten, der einen Progress oder ein therapiepflichtiges Rezidiv bekommt, als wenn er vielleicht nach zwei Jahren in einer tiefen Remission ist. Herr Wörmann hat es angesprochen, sogar monoklonale Remissionen sind bei diesen Patienten beschrieben, da wird man sich leichter tun, abzuwägen. Fatigue versus Remissionstiefe wird den Patienten verfolgen. Wenn es dann zu einem behandlungspflichtigen Rezidiv kommt, wird man das neu besprechen. Das muss individuell besprochen werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Goldschmidt. – Ist die Frage beantwortet, Herr Blindzellner? Haben Sie eine weitere Frage? – Keine. Wer hat sonst Fragen? – Frau Wöhl.

**Frau Wöhl:** Ich habe eine Frage direkt an Takeda: In Ihrer Stellungnahme haben Sie adressiert, dass die erwartete Anzahl an Fragebögen, anhand derer die patientenrelevanten Endpunkte Schmerzen, Gesundheitszustand, Krankheitssymptomatik und Lebensqualität erhoben wurden, der Anzahl an Patientinnen und Patienten entspricht, die zum jeweiligen Messzeitpunkt noch unter Behandlung waren. Sie führen auch aus, dass diejenigen, die verstorben waren oder eine Krankheitsprogression hatten, in den Auswertungen nicht berücksichtigt wurden. Aus den mit dem Nutzendossier eingereichten Studienunterlagen haben wir entnehmen können, dass die Endpunkte Schmerzen, Krankheitssymptomatik und Lebensqualität bis zur Progression erhoben wurden, der Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der VAS, über eine Progression hinaus bis zum Tod oder zur Beendigung der Studie durch den Sponsor. Dennoch zeigten sich über alle Endpunkte bzw. Messinstrumente hinweg – bezogen auf die ITT-Population – vergleichbar stark sinkende Rücklaufquoten im Studienverlauf. Können Sie uns darüber aufklären, warum die Rücklaufquoten bezogen auf die ITT-Population für die VAS analog zu den Rücklaufquoten in anderen Fragebögen bereits zu Zyklus 9 unter 70 % lag?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wöhl. – Wer macht das für Takeda? – Herr Dr. Granold.

**Herr Dr. Granold (Takeda):** Wie Sie richtigerweise gesagt haben, haben wir im Dossier die Rücklaufquoten für zwei unterschiedliche Populationen angegeben, zum einen für Patienten mit einer zu erwartenden Anzahl an Fragebögen, also die, die die Fragebögen zum jeweiligen Zeitpunkt ausfüllten, und zum anderen für Patienten der ITT-Population. Nun ist es so, dass wir bei der zu erwartenden Anzahl an Patienten solche haben, die, wie Sie richtigerweise gesagt haben, zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch am Leben und unter Therapie waren. Hier sehen wir während der Beobachtungszeit eine Rücklaufquote in der Regel von über 90 %.

In Bezug auf die ITT-Population ist es so, dass wir bei allen Fragebögen aufgrund von Krankheitsprogressen oder Todesfällen eine Verringerung der Rücklaufquote sehen, die circa zu Zyklus 8 die 70 %-Marke unterschreitet. Man kann das auch direkt anhand der PFS-Analysen ablesen. Da kann man eindeutig sehen, dass Progresse maßgeblich für diese Reduktion verantwortlich waren.

Zu Ihrer Frage, was die Fragebögen voneinander unterscheidet: Es ist so – auch das haben Sie korrekt wiedergegeben –, dass die visuelle Analogskala des EQ-5D-VAS während der Behandlung und im Rahmen des OS Follow up erhoben wurde, wohingegen die übrigen Fragebögen unter der Behandlung und während des PFS Follow up erhoben wurden. Nun ist es so, dass wir innerhalb dieser ersten acht Zyklen bei den Fragebögen keine Unterschiede sehen können, weil sich die Unterschiede nicht auf die Beobachtungszeit, sondern auf die Nachbeobachtungszeit beziehen.

Das heißt, wir haben bei allen Fragebögen eine Rücklaufquote, die wie gesagt ab Zyklus 8 etwa die 70 %-Marke unterschreitet. Wir haben allerdings auch bei allen Fragebögen eine Rücklaufquote, die bei Behandlungsende, das patientenindividuell ist, bei mindestens 70 % liegt. Das heißt, wir können hier valide Aussagen zur Entwicklung der Symptomatik und Lebensqualität unter der Behandlung machen, und zwar sowohl für die EORTC -Fragebögen als auch für den BPI-SF als auch für die VAS des EQ-5D.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Granold. – Frau Wöhl, haben Sie eine Nachfrage, oder ist die Frage beantwortet?

**Frau Wöhl:** Die ist beantwortet. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann habe ich jetzt noch einmal FB Med ohne Namensnennung. Wer ist das?

**Herr Kulig:** Hier ist Herr Kulig. Leider wird mein Name heute nicht angezeigt. Ich habe zu dieser Frage eine Nachfrage. Wenn ich den Kollegen von Takeda richtig verstanden habe, sagen Sie, ab Zyklus 8 ist die Rücklaufquote schon bei 70 %. Sie begründen das hauptsächlich mit dem progressionsfreien Überleben bzw. dass die Progression eintritt. Mediane Zeit bis zur Progression ist aber im Durchschnitt 22 bis 17 Monate. Zyklus 8 entspricht auch ungefähr Monat 8. Da ist ein Riesen-Gap, bis dann die mediane Zeit auftritt. Ist es wirklich so, dass diese verringerten Rücklaufquoten allein durch den Progress erklärt werden können, der im Median – es ist nicht 70 % – doch viel später auftritt? Das wollte ich noch einmal nachfragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kulig. – Herr Granold.

**Herr Dr. Granold (Takeda):** Genau. Ich habe gerade noch einmal nachgeschaut. Bei den PSF-Analysen ist es so, dass das 25. Perzentil bei 7,4 Monaten im LenDex-Arm und bei 8,2 Monaten im Ixazomib-Arm liegt. Das heißt, wir haben nach acht bis neun Zyklen schon eine relativ hohe Ereigniszahl. Wir haben eine Ereignisfreiheit beim PFS nach sechs Monaten von 80 % im LenDex-Arm und 82 % im Ixazomib-Arm. Nach neun Monaten ist die Ereignisfreiheit in Bezug auf ein PSF-Ereignis bei 71 % im LenDex-Arm und 73 % im Ixazomib-Arm. Das heißt, hier kann man ganz deutlich sehen, dass der überwiegende Anteil der Patienten einen Progress hatte und damit nicht mehr für das Ausfüllen der Fragebögen infrage kam. Im PFS Follow up werden nur solche Patienten vorgesehen, die die Studienmedikation aus anderen Gründen als einem Progress abbrechen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Granold. – Herr Kulig, zufrieden?

**Herr Kulig:** Ja, das ist erst einmal okay.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Blindzellner noch einmal.

**Herr Blindzellner:** Ich habe noch zwei eher kleine Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer: Zum einen gehe ich zu dem Punkt zurück, den wir anfangs besprochen haben. Haben Sie Zahlen, wie viele der Bortezomib-naiven Patienten aus der Studie – das waren, glaube ich, 39, wenn ich mich richtig erinnere oder 39 % – zuvor Lenalidomid bekommen haben, also ein Lenalidomid-haltiges Induktionsregime in der Erstlinie, und wie viele Patienten davon Lenalidomid nicht erhalten haben? – Das wäre die erste Frage.

Meine zweite Frage ist eher methodischer Art und bezieht sich auf den BPI-SF, also diesen Schmerzfragebogen. Mich würde interessieren, weshalb Sie nur für das Item 3 die Responderanalysen ausgewertet haben und für alle anderen Items stetige Daten, also MMRM-Analysen? Das ist mir nicht ganz klar gewesen, weshalb Sie hier unterschiedliche Operationalisierungen gewählt haben. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Blindzellner. Wer macht das? – Herr Granold, bitte.

**Herr Dr. Granold (Takeda):** Zunächst zu Ihrer ersten Frage: Wir haben keine separate Auswertung zu den Bortezomib-naiven Patienten. Wir können also nicht sagen, wie viele zuvor Lenalidomid erhalten haben.

Zu Ihrer zweiten Frage, warum wir nur für Item 3 – dabei handelt es sich um den BPI stärkster Schmerz – Responderanalysen durchgeführt haben: Es ist so, dass aus unserer Sicht – und das wurde auch durch den G-BA so anerkannt – dieses Item von besonderer Relevanz ist. Zum anderen ist es so, dass wir bei den anderen Skalen zur Schmerzintensität und zur Schmerzinterferenz stetig Analysen mittels MMRM dargestellt haben, weil es in diesem Fall die adäquate Analyse darstellt. Wenn man sich beispielsweise überlegt, wie sich der durchschnittliche Schmerz im Laufe der Studie entwickelt, ist aus unserer Sicht in diesem Fall die MMRM-Analyse durchaus aussagekräftig. Daher haben wir uns bei den Responderanalysen auf den BPI-SF stärkster Schmerz fokussiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Blindzellner, zufrieden?

**Herr Blindzellner:** Das zweite kann ich nachvollziehen. Beim ersten hätte ich noch eine Frage: Wissen Sie, wie viele Patienten insgesamt Lenalidomid in der Erstlinie bekommen haben, unabhängig vom Bortezomib-Status?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Granold.

**Herr Dr. Granold (Takeda):** Ich müsste einmal kurz nachschauen, dann kann ich Ihnen die Zahlen gleich liefern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich schaue einmal, ob sonst noch jemand eine Frage hat. – Keiner. Dann warten wir auf Herrn Granold.

**Herr Blindzellner:** Dann stelle ich noch eine Frage an die Fachgesellschaft, um die Zeit zu überbrücken. Herr Professor Hecken, Sie hatten am Anfang die Plausibilität der Subgruppenanalyse angesprochen. Das ist, glaube ich, noch nicht ganz beantwortet gewesen. Herr Wörmann, Herr Goldschmidt, können Sie dazu etwas sagen, wie Sie den Stellenwert dieser Analyse – das war eine Post-hoc-Analyse dieser Studie – bewerten würden? Ist das tatsächlich etwas, worauf man sich stützen kann, oder ist das eher – wie Sie immer so schön sagen – hypothesengenerierend? Ich glaube, das war das Wort, das Herr Wörmann öfter einmal benutzt hat. Das würde mich noch interessieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Blindzellner. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich bin etwas genervt. Das betrifft Sie nicht, sondern es nervt mich, wenn solche Anfragen später kommen. Wir haben die Daten nicht selbst vorliegen. Wir können sie nicht auswerten, wir können nicht dazu Stellung nehmen. Wir nehmen hier in der Anhörung dazu Stellung, und das wird auch noch schriftlich protokolliert. Das ist schwierig. Wenn eine Studie so alt ist und der Datenschnitt über eineinhalb Jahre her ist, hätte man es uns auch vorher liefern können. Jetzt ist der Ärger raus. Ich habe ein Problem damit, wie Herr Goldschmidt und ich eben ausgeführt haben. Grundsätzlich ist das eine interessante Subpopulation. Allerdings ist die Wahrheit nicht mehr dort, wo sie vor fünf oder sieben Jahren war, als die Studie durchgeführt wurde. Wenn wir heute eine solche Population haben, hätten wir nicht nur die Möglichkeit, Bortezomib oder in diesem Falle Ixazomib einzusetzen, wir könnten auch Carfilzomib und einen CD38 Antikörper einsetzen. Wir hatten in unserer Stellungnahme, glaube ich, zehn alternative Therapien aufgeführt. Wir haben ein ganzes Armamentarium zur Verfügung.

Ja, die positive Antwort ist: Ixazomib ist eine Option, weil es so gut verträglich ist und eine Wirksamkeit hat. Aber in einer Nutzenbewertung dafür einen Zusatznutzen zu sehen, kann ich mit den Daten, die ich habe, nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Goldschmidt.

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG):** Zustimmung zu den Ausführungen von Herrn Wörmann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Blindzellner, eine Nachfrage?

**Herr Blindzellner:** Nein, vielen Dank-

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Granold, haben Sie die Zahlen gefunden?

**Herr Dr. Granold (Takeda):** Ja, ich bin fündig geworden. Es ist so, dass in jedem Behandlungsarm 44 Patienten – das entspricht einem Anteil von 12 % der ITT-Population – zuvor Lenalidomid erhalten haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Das war es in Beantwortung Ihrer Frage, Herr Blindzellner. Ja, Sie haben den Finger gehoben. – Weitere Fragen bitte. – Ich sehe keine Wortmeldung mehr. Dann gebe ich Takeda die Möglichkeit, aus Sicht des Unternehmens die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Machen Sie das wieder, Herr Ackermann?

**Herr Ackermann (Takeda):** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte.

**Herr Ackermann (Takeda):** Gerne fasse ich die heutige Diskussion noch einmal zusammen. Wir haben gehört, dass es Patienten gibt, auch in der heutigen Versorgungssituation, die für eine Therapie mit Ixazomib ohne Bortezomib-Vorbehandlung infrage kommen. Wir haben über die Rücklaufquoten der Lebensqualitätsfragebögen gesprochen. Die Rücklaufquoten lagen unter der Behandlung bei über 70 % und sollten aus Sicht von Takeda in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden und sind somit geeignet für eine Ableitung des Zusatznutzens. Aus Sicht von Takeda liegt hier ein relevanter und konsistenter Vorteil im Gesamtüberleben für Patienten auch ohne Vorbehandlung mit Bortezomib vor. Diese sollten in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden. Wir hoffen, dass Sie heute durch die Diskussion und die zusätzlich gelieferten Daten in der Stellungnahme die Kritikpunkte adressieren konnten und ausgeräumt haben. Wir hoffen, dass die neuen Analysen, insbesondere zur Lebensqualität, in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden. – Das war es von unserer Seite.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Ackermann. Herzlichen Dank an Herrn Professor Goldschmidt, Herrn Professor Wörmann und selbstverständlich auch an die Vertreter des pharmazeutischen Unternehmens und diejenigen, die Fragen gestellt haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Was heute diskutiert wurde, wird

selbstverständlich in die Entscheidungsfindung einbezogen werden. Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 11:35 Uhr