

IQWiG-Berichte – Nr. 504

**Ixazomib
(multiples Myelom) –
Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G17-02
Version: 1.0
Stand: 07.04.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ixazomib (multiples Myelom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

13.01.2017

Interne Auftragsnummer:

G17-02

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Die vorliegende Bewertung erfolgte ohne die Einbindung einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Christiane Balg
- Miriam Luhn
- Anja Schwalm

Schlagwörter: Ixazomib, Multiples Myelom, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Ixazomib, Multiple Myeloma, Health Care Costs, Epidemiology

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	1
2 Nutzenbewertung	3
3 Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	5
3.2.1 Behandlungsdauer	5
3.2.2 Verbrauch	5
3.2.3 Kosten.....	5
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	5
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	6
3.2.6 Versorgungsanteile	6
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	6
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	7
4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	7
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	7
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	7
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	8
5 Literatur	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	7
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient.....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

Ixazomib ist ein Medikament zur Behandlung des multiplen Myeloms und damit ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen² ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Weitere Informationen

² Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Nutzenbewertung an dieser Stelle.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das multiple Myelom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Ixazomib als erwachsene Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben [2].

Ixazomib wird laut Fachinformation in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason angewendet [2].

3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU führt aus, dass für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation keine öffentlich verfügbaren Daten vorliegen. Daher stützt er sich auf die Zahlen in den Beschlüssen des G-BA zu Carfilzomib und Elotuzumab aus dem Jahr 2016 [3,4]. Entsprechend dieser Beschlüsse beziffert der pU die Spanne für die GKV-Zielpopulation mit 4700 bis 7000 Patienten.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Heranziehen der Spanne zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten aus den Beschlüssen zu Carfilzomib und Elotuzumab des G-BA aus dem Jahr 2016 ist nachvollziehbar, da die Zielpopulation beider Wirkstoffe der von Ixazomib entspricht. Den Beschlüssen liegen die vom pU angegebenen Patientenzahlen im Dossier zu Carfilzomib zugrunde [5]. Diese wurden in der entsprechenden Dossierbewertung aufgrund der mangelnden Nachvollziehbarkeit als nicht bewertbar eingestuft [6]. Ebenso konnten ähnliche vom pU angegebene Patientenzahlen im Dossier zu Elotuzumab wegen methodischer Mängel nicht abschließend bewertet werden [7].

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU berechnet eine jährliche Steigerung von 115 neu erkrankten Patienten mit der Diagnose ICD-10 C90 (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen). Als Grundlage dienen ihm die Angaben im gemeinsamen Bericht des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. aus dem Jahr 2015 [8]. Zudem errechnet er unter einer zusätzlichen Datenbankabfrage des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI (Datenstand: 17.12.2015) [9] für die Jahre 2004 bis 2012 eine jährliche Steigerung der 5-Jahres-Prävalenz von 343 bis 462 Patienten mit der Diagnose ICD-10 C90.

Der Datenbank des ZfKD sind aktuellere Zahlen bis zum Jahr 2013 sowohl zur Inzidenz als auch zur Prävalenz zu entnehmen (Datenstand 03.11.2016). Zudem stellt sie nun auch Angaben zur 10-Jahres-Prävalenz zur Verfügung.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Ixazomib wird laut Fachinformation in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason angewendet [2].

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason entsprechen der Fachinformation von Ixazomib: „Die Behandlung sollte durchgeführt werden, bis eine Krankheitsprogression oder eine inakzeptable Toxizität auftritt“ [2]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlung aus und setzt 13 Zyklen pro Jahr mit einer Zykluslänge von jeweils 28 Tagen an.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason entsprechen der Fachinformation von Ixazomib [2].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ixazomib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2017, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben zu den Kosten von Lenalidomid und Dexamethason entnimmt der pU der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.12.2016. Dabei berücksichtigt er keinen Herstellerrabatt für den Festbetrag von Dexamethason. Alle anderen Angaben sind korrekt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich aus den Fachinformationen von Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason ergeben [2,10,11]. Die Kosten eines medizinisch überwachten Schwangerschaftstests für einen geringen Anteil der Zielpopulation beruht auf einer unsachgemäßen Auswahl einer Abrechnungsziffer des einheitlichen Bewertungsmaßstabs.

Neben den Kosten für Leistungen entsprechend den Fachinformationen setzt der pU Kosten für Grund- und Zusatzpauschalen sowie aus Onkologievereinbarungen an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU stellt als Jahrestherapiekosten pro Patient die Arzneimittelkosten von Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason sowie die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen getrennt dar. Er ermittelt Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr in Höhe von 122 417,36 € für Ixazomib, 96 968,95 € für Lenalidomid und 315,38 € für Dexamethason. Die durchschnittlichen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient und Jahr betragen laut pU 536,26 €

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht alle aus den Fachinformationen ergeben.

3.2.6 Versorgungsanteile

Für die Berechnung des Versorgungsanteils legt der pU Daten eines Marktforschungsinstituts zugrunde [12]. Er berechnet einen Anteil von 36 % der Patienten mit multiplen Myelom, die in der 2. bis einschließlich 4. Therapielinie eine Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason erhalten haben. Er nimmt an, dass dieser Anteil grundsätzlich auch für eine Add-on-Therapie mit Ixazomib infrage kommt. Zudem geht er von einer weiteren Reduktion des Versorgungsanteils auf 9,0 bis 14,4 % aus, die unter anderem durch weitere neue Markteinführungen bedingt ist.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU stützt sich bei der Ermittlung der Zielpopulation auf die Zahlen in den Beschlüssen des G-BA zu Carfilzomib und Elotuzumab aus dem Jahr 2016 [3,4]. Er beziffert die Spanne für die GKV-Zielpopulation mit 4700 bis 7000 Patienten, die beiden Beschlüssen zugrunde liegt. In den entsprechenden Dossierbewertungen konnte die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation aufgrund mangelnder Nachvollziehbarkeit bzw. methodischer Mängel nicht abschließend bewertet werden [6,7].

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason sind in der Größenordnung plausibel. Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht alle aus den Fachinformationen ergeben.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	erwachsene Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	4700 bis 7000 ^a	Der pU stützt sich auf die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation, die den Beschlüssen des G-BA zu Carfilzomib und Elotuzumab aus dem Jahr 2016 [3,4] zugrunde liegt. In den entsprechenden Dossierbewertungen konnte die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation aufgrund mangelnder Nachvollziehbarkeit bzw. methodischer Mängel nicht abschließend bewertet werden [6,7].
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	erwachsene Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	Ixazomib: 122 417,36 ^b Lenalidomid: 96 968,95 ^b Dexamethason: 315,38 ^b zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 536,26	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht alle aus den Fachinformationen ergeben.
a: Angabe des pU b: Arzneimittelkosten GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Der G-BA beauftragt das IQWiG nur damit, die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten.

5 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. *Takeda. Fachinformation NINLARO® 2,3 mg/3 mg/4 mg Hartkapseln. Stand: November 2016. [online] 2016. URL: www.fachinfo.de.
3. *Gemeinsamer B. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib vom 2. Juni 2016. [online] 2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2606/2016-06-02_AM-RL-XII_Carfilzomib_BAnz.pdf.
4. *Gemeinsamer B. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elotuzumab Vom 1. Dezember 2016. [online] 2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2774/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232.pdf.
5. Amgen. Carfilzomib (Kyprolis): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß 35a SGB V; Kyprolis ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 15.12.2015 [Zugriff: 21.02.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1246/2015-12-15_Modul3A_Carfilzomib.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Carfilzomib: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G15-16 [online]. 25.02.2016 [Zugriff: 25.02.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 367). URL: https://www.iqwig.de/download/G15-16_Carfilzomib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elotuzumab (multiples Myelom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-32 [online]. 29.08.2016 [Zugriff: 23.09.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 426). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-32_Elotuzumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
8. *Rki. Krebs in Deutschland - 2011/2012. [online] 2015. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html.
9. *Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert K-I. Datenbankabfrage. Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland. Altersgruppen: 0-75+. Jahre: 2004. Datenstand: 17.12.2015. [online] 2016; (14.11.2016). URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

10. *Celgene. Fachinformation REVLIMID® Hartkapseln. Stand: September 2016. [online] 2016. URL: www.fachinfo.de.
11. *ratiopharm Gmb H. Fachinformation Dexamethason-ratiopharm® 4 mg / 8 mg Tabletten. Stand: Juli 2015. [online] 2015. URL: www.fachinfo.de.
12. *Oncology Information S. Therapiemonitor Multiples Myelom. Current Line Patients. 2016.

Mit * gekennzeichnete Zitate stellen unbearbeitete Zitate des pU dar.