

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ixazomib (NINLARO®)

Takeda GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.10.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen.....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Zusammenfassung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ixazomib + LenDex im Vergleich zu Placebo + LenDex	14
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	23

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CR	Vollständiges Ansprechen
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Core Quality of Life questionnaire
EORTC QLQ-MY20	EORTC Quality of Life questionnaire - Multiple Myeloma Module
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme - German Modification
IMWG	International Myeloma Working Group
IPCW	Inverse Probability of Censoring Weighting
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
LenDex	Lenalidomid und Dexamethason
MID	Minimal important difference
MPE	Myeloma Patients Europe
MSM	Marginal structural models
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PFS	Progression-Free Survival
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
sCR	Stringentes vollständiges Ansprechen
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	Unerwünschtes Ereignis

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Takeda GmbH
Anschrift:	Byk-Gulden-Str. 2 78467 Konstanz

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Takeda Pharma A/S
Anschrift:	Dybendal Alle 10 2630 Taastrup Dänemark

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ixazomib
Handelsname:	NINLARO®
ATC-Code:	L01XG03
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	41339
Pharmazentralnummer (PZN)	11531686 (2,3 mg Hartkapseln) 11531700 (3 mg Hartkapseln) 11531717 (4 mg Hartkapseln)
ICD-10-GM-Code	C90.00 Multiples Myelom: Ohne Angabe einer kompletten Remission C90.01 Multiples Myelom: In kompletter Remission
Alpha-ID	I21328 C90.00 I31059 C90.01

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
„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.“	21. November 2016	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Multiples Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie	Nicht zutreffend (Orphan Drug)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

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 (Entscheidung vom 7. Dezember 2016, EMA/692567/2016).

Basierend auf § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt für ein Orphan Drug der Zusatznutzen als durch die Zulassung belegt. Der G-BA hat in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass keine Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr erfolgt. Stattdessen wird das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason auf Grundlage der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie C16010 dargestellt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (LenDex) gegenüber Placebo + LenDex erfolgt anhand des finalen Datenschnitts der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie C16010.

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der ITT-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen [95%-KI]: 0,94 [0,78; 1,13]; p=0,495). Allerdings erreichten Patienten unter Ixazomib + LenDex im Vergleich zu Placebo + LenDex eine 2 Monate längere mediane Überlebenszeit (53,6 vs. 51,6 Monate). Die Analysen des Gesamtüberlebens mit Adjustierung für antineoplastische Folgetherapien ergaben einen substanziellen Vorteil für die Behandlung der Ixazomib-Kombination im Vergleich zur Placebo-Kombination mit einem HR von 0,70 (95 % KI: [0,48; 1,03]; p=0,071) gemäß IPCW-Methode und einem HR von 0,68 (95 % KI: [0,46; 1,00]; p=0,054) gemäß MSM-Methode.

Morbidität

Patienten unter Ixazomib + LenDex erreichten ein ca. 4 Monate längeres progressionsfreies Überleben (PFS) als Patienten unter Placebo + LenDex (20,0 vs. 15,9 Monate). Das HR lag bei 0,82 (95 % -KI: [0,67; 1,00]; p=0,0543). In Bezug auf die Zeit bis zur Progression wurde für Patienten des Ixazomib-Arms eine statistisch signifikante Risikoreduktion um 21 % im Vergleich zum Kontroll-Arm beobachtet (HR [95% -KI]: 0,79 [0,64; 0,98]; p=0,035).

Ixazomib demonstrierte seine Wirksamkeit darüber hinaus in einem deutlich verbesserten Tumorsprechen. Unter der Ixazomib-Kombination war der Anteil an Patienten, die gemäß der IMWG-Kriterien ein tiefes Ansprechen (sehr gutes partielles Ansprechen oder besser) erreichten, statistisch signifikant höher als der entsprechende Anteil in der Placebo-Gruppe (51,4 vs. 43,9 %). Das OR lag bei 1,35 (95 % -KI: [1,01; 1,81]; p=0,045). Vorteile zugunsten von Ixazomib zeigten sich auch in der höheren Rate an Patienten mit CR (14,7 vs. 10,2 %) mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einem OR von 1,52 (95 %-KI: [0,97; 2,38]; $p = 0,067$) bzw. sCR (3,3 vs. 1,1 %) mit einem OR von 3,10 (95 %-KI: [0,99; 9,75]; $p = 0,0439$).

Für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) zeigte sich in der Responderanalyse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Appetitverlust um ≥ 15 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixazomib + LenDex im Vergleich zu Placebo + LenDex (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,63; 0,92]; $p = 0,004$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Responderanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 mit der Operationalisierung Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte steht ein statistisch signifikanter Vorteil der Ixazomib-Kombination in der Domäne Körperliche Funktion mit einem HR von 0,80 (95 %-KI: [0,635; 0,999]; $p = 0,048$) einem statistisch signifikanten Nachteil der Ixazomib-Kombination in der Domäne Lebensqualität/allgemeiner Gesundheitszustand mit einem HR von 1,21 (95 %-KI: [1,01; 1,45]; $p = 0,038$) gegenüber.

Einen Vorteil von Ixazomib + LenDex mit beträchtlichem Ausmaß zeigte die entsprechende Responderanalyse für die Domäne Zukunftsperspektive des Myelom-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-MY20 mit einer statistisch signifikanten Risikoreduktion im Vergleich zu Placebo + LenDex um 35 % (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,50; 0,85]; $p = 0,001$).

Sicherheit

Die Behandlung mit der komplett oralen Dreifach-Kombinationstherapie Ixazomib + LenDex weist im Vergleich zur Therapie mit LenDex kein substanziell höheres Schadenspotenzial auf. Zwischen den Behandlungsarmen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede im Hinblick auf das erstmalige Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (UE) unabhängig des Schweregrades (HR [95 %-KI]: 1,05 [0,90; 1,22]; $p = 0,518$), eines UE des NCI CTCAE-Grads ≤ 2 (1,08 [0,92; 1,26]; $p = 0,252$), eines UE des NCI CTCAE-Grads ≥ 3 (1,17 [0,99; 1,39]; $p = 0,061$), eines schwerwiegenden UE (0,93 [0,77; 1,14]; $p = 0,484$) und eines UE, das zum Therapieabbruch führte (1,13 [0,88; 1,46]; $p = 0,319$), festgestellt.

Subgruppen

Für Bortezomib-naive Patienten reduzierte sich unter der Behandlung mit Ixazomib + LenDex das Risiko zu versterben statistisch signifikant um 30 % im Vergleich zu Placebo + LenDex (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,50; 0,98]; $p = 0,0382$). Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag bei 63,5 Monaten im Ixazomib-Arm und 47,1 Monaten im Kontroll-Arm.

In der Subpopulation der Patienten mit 2 oder 3 Vortherapien war das Risiko zu versterben oder eine Progression zu erleiden unter der Ixazomib-Kombination gegenüber der Placebo-Kombination statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,45; 0,85]; $p = 0,0037$). Für Ixazomib zeigten sich zudem statistisch signifikante Vorteile in den Endpunkten Zeit bis zur Progression (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,41; 0,83]; $p = 0,0026$), Vollständiges Ansprechen (OR [95 %-KI]: 3,12 [1,45; 6,73]; $p = 0,0036$) und Tiefes Ansprechen (OR [95 %-KI]: 2,07 [1,30; 3,30]; $p = 0,0021$). Die Gesamtüberlebenszeit unter Ixazomib verlängerte sich um 10 Monate (53,0 vs. 43,0 Monate) bei einem HR von 0,85 (95 %-KI: [0,64; 1,11]; $p = 0,2322$).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ixazomib führte bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik im Vergleich zu Placebo zu statistisch signifikanten Vorteilen in den Endpunkten Progressionsfreies Überleben (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,39; 0,94]; p=0,0237), Zeit bis zur Progression (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,40; 0,98], p=0,0425), Vollständiges Ansprechen (11,33 [1,43; 89,97]; p=0,0216) und Tiefes Ansprechen (OR [95 %-KI]: 3,12 [1,48; 6,61]; p=0,0029). Für das Gesamtüberleben wurde ein Trend zugunsten von Ixazomib mit einer 16 Monate längeren Überlebenszeit (46,9 vs. 30,9 Monate) beobachtet. Das HR betrug 0,83 (95 %-KI: [0,56;1,23]; p=0,3599).

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Multiples Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die RCT C16010 hat die Evidenzstufe Ib und weist aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit auf. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben werden aufgrund antineoplastischer Folgetherapien jedoch als hoch verzerrt eingeschätzt.

Die Ergebnisse zum medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Ixazomib + LenDex sind zusammenfassend in Tabelle 1-8 dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ixazomib + LenDex im Vergleich zu Placebo + LenDex

Studie: C16010 Endpunktkategorie Endpunkt	Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens von Ixazomib Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Mortalität		
Gesamtüberleben (ITT-Population)	HR: 0,91 [0,57; 1,47]; 0,495	Nicht quantifizierbar
ITT-Population mit Adjustierung für antineoplastische Folgetherapien		
IPCW-Methode	HR: 0,70 [0,48; 1,03]; 0,071	
MSM-Methode	HR: 0,68 [0,46; 1,01]; 0,054	
Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik		
del(17p)	HR: 0,92 [0,52; 1,63]; 0,764	Nicht quantifizierbar
del(17p), t(4;14) oder t(14;16)	HR: 0,87 [0,58; 1,31]; 0,500	
del(17p), t(4;14), t(14;16) oder +1q21	HR: 0,86 [0,66; 1,12]; 0,273	
t(4;14)	HR: 0,72 [0,37; 1,39]; 0,323	
Patienten mit Bortezomib-Vortherapie		
ja	HR: 1,06 [0,85; 1,31]; p=0,5990	Nicht belegt
nein	HR: 0,70 [0,50; 0,98]; p=0,0382	Gering
Gesamtbewertung Mortalität		Nicht quantifizierbar
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	HR: 0,82 [0,67; 1,00]; 0,0543	Nicht quantifizierbar
Zeit bis zur Progression	HR: 0,79 [0,64; 0,98]; 0,035	Gering
Ansprechen		
Gesamtansprechen	OR: 1,35 [0,96; 1,91]; 0,089	Gering
Tiefes Ansprechen	OR: 1,35 [1,01; 1,81]; 0,045	
Vollständiges Ansprechen	OR: 1,52 [0,97; 2,38]; 0,067	
Stringentes vollständiges Ansprechen	OR: 3,10 [0,99; 9,75]; 0,0439	
Zeit bis zur ersten antineoplastischen Therapie	HR: 0,92 [0,77; 1,10]; 0,341	Nicht belegt
Allgemeiner Gesundheitszustand	HR: 0,97 [0,80; 1,17]; 0,731	Nicht belegt
Schmerzwahrnehmung		
Zeit bis zur ersten Verschlechterung von Stärkster Schmerz	HR: 0,99 [0,81; 1,20]; 0,894	Nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verbesserung von Stärkster Schmerz	HR: 1,01 [0,80; 1,28]; 0,932	
Dauer der Verbesserung von Stärkster Schmerz	HR: 0,92 [0,71; 1,20]; 0,525	
Stärkster Schmerz (MMRM)	LS-MWD: -0,03 [-0,30; 0,25]; 0,894	
Durchschnittlicher Schmerz (MMRM)	LS-MWD: -0,02 [-0,26; 0,22]; 0,893	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geringster Schmerz (MMRM)	LS-MWD: -0,04 [-0,25; 0,17]; 0,802	
Derzeitiger Schmerz (MMRM)	LS-MWD: -0,02 [-0,26; 0,23]; 0,931	
Schmerzinterferenz (MMRM)	LS-MWD: -0,20 [-0,43; 0,04]; 0,267	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 15 Punkte)		
Appetitverlust	HR: 0,76 [0,625; 0,919]; 0,004	Gering
Schmerzen	HR: 0,92 [0,76; 1,10]; 0,344	Nicht belegt
Dyspnoe	HR: 0,86 [0,70; 1,04]; 0,100	Nicht belegt
Schlafstörungen	HR: 1,12 [0,92; 1,36]; 0,238	Nicht belegt
Fatigue	HR: 0,86 [0,71; 1,05]; 0,126	Nicht belegt
Diarrhoe	HR: 1,13 [0,95; 1,36]; 0,169	Nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	HR: 1,17 [0,95; 1,43]; 0,138	Nicht belegt
Verstopfung	HR: 1,03 [0,85; 1,25]; 0,744	Nicht belegt
Finanzielle Schwierigkeiten	HR: 0,87 [0,68; 1,11]; 0,257	Nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-MY20)		
Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 15 Punkte)		
Krankheitssymptome	HR: 0,90 [0,72; 1,14]; 0,384	Nicht belegt
Nebenwirkungen der Behandlung	HR: 0,98 [0,79; 1,24]; 0,907	Nicht belegt
Gesamtbewertung Symptomatik		Nicht belegt
Gesamtbewertung Morbidität		Gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung		
Lebensqualität/allgemeiner Gesundheitszustand	HR: 1,21 [1,01; 1,45]; 0,038	Geringerer Nutzen
Körperliche Funktion	HR: 0,80 [0,635; 0,999]; 0,048	Gering
Emotionale Funktion	HR: 0,91 [0,75; 1,11]; 0,355	Nicht belegt
Kognitive Funktion	HR: 0,98 [0,82; 1,18]; 0,833	Nicht belegt
Soziale Funktion	HR: 0,90 [0,76; 1,08]; 0,256	Nicht belegt
Rollenfunktion	HR: 0,95 [0,79; 1,14]; 0,571	Nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-MY20)		
Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung		
Zukunftsperspektive	HR: 0,65 [0,50; 0,85]; 0,001	Beträchtlich
Körperwahrnehmung	HR: 0,98 [0,80; 1,29]; 0,815	Nicht belegt
Gesamtbewertung Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Gering
Sicherheit		
Alle unerwünschte Ereignisse		
Patienten mit \geq 1 UE	HR: 1,05 [0,90; 1,22]; 0,518	Kein zusätzlicher Schaden
Patienten mit \geq 1 UE, NCI CTCAE Grad \leq 2	HR: 1,08 [0,92; 1,26]; 0,252	Kein zusätzlicher Schaden
Patienten mit \geq 1 schweren UE (NCI CTCAE Grad \geq 3)	HR: 1,17 [0,99; 1,39]; 0,061	Kein zusätzlicher Schaden
Patienten mit \geq 1 schwerwiegenden UE	HR: 0,93 [0,77; 1,14]; 0,484	Kein zusätzlicher Schaden
Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	HR: 1,13 [0,88; 1,46]; 0,319	Kein zusätzlicher Schaden
Unerwünschte Ereignisse ohne erkrankungsbezogene Ereignisse		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit ≥ 1 UE	HR: 1,05 [0,90; 1,22]; 0,518	Kein zusätzlicher Schaden
Patienten mit ≥ 1 UE, NCI CTCAE Grad ≤ 2	HR: 1,08 [0,92; 1,26]; 0,252	Kein zusätzlicher Schaden
Patienten mit ≥ 1 schweren UE (NCI CTCAE Grad ≥ 3)	HR: 1,17 [0,99; 1,39]; 0,061	Kein zusätzlicher Schaden
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden UE	HR: 0,93 [0,76; 1,13]; 0,438	Kein zusätzlicher Schaden
Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	HR: 1,15 [0,89; 1,48]; 0,280	Kein zusätzlicher Schaden
Gesamtbewertung Sicherheit		Kein zusätzlicher Schaden
Gesamtbewertung		Gering

Mortalität

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind aufgrund antineoplastischer Folgetherapien erheblich zuungunsten von Ixazomib verzerrt. Nach Adjustierung für Folgetherapien mittels IPCW- und MSM-Methode ergaben sich deutliche Vorteile für die Behandlung mit Ixazomib + LenDex gegenüber Placebo + LenDex mit einem um 30 % bzw. 32 % reduzierten Sterblichkeitsrisiko. Dies lässt darauf schließen, dass der tatsächliche Behandlungseffekt von Ixazomib in einer substanziellen Verlängerung der Überlebenszeit besteht. Aufgrund der eingeschränkten Aussagekraft der adjustierten Analysen lässt sich dieser Effekt allerdings nicht quantifizieren.

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben in der ITT-Population ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Ixazomib + LenDex** gegenüber Placebo + LenDex.

In der Subpopulation der **Bortezomib-naiven Patienten** führte die Ixazomib-basierte Triplett-Therapie im Vergleich zur Placebo-Kombination zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens um mehr als 16 Monate (63,5 vs. 47,1 Monate) und reduzierte das Sterblichkeitsrisiko statistisch signifikant um 30 %. In Bezug auf den Endpunkt **Gesamtüberleben** lässt sich **für Bortezomib-naive Patienten** folglich ein **geringer Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ableiten.

Morbidität

Die hohe antineoplastische Wirksamkeit von Ixazomib zeigte sich in allen Morbiditätsendpunkten zur Tumorbewertung. Patienten erreichten unter der Ixazomib-Kombination gegenüber Placebo + LenDex eine klinisch bedeutsame Verlängerung des progressionsfreien Intervalls um ca. 5 Monate. Ixazomib führte zudem zu einer deutlichen Verringerung der Tumorlast mit signifikanten Vorteilen in den Endpunkten Tiefes Ansprechen, CR und sCR – die Erkrankung war unter Ixazomib somit vergleichsweise besser und länger unter Kontrolle. Weiterhin erlangten Patienten des Ixazomib-Arms eine verbesserte Symptomkontrolle in Bezug auf Appetitverlust. Ixazomib wirkte sich durch die deutliche Reduktion der Tumorlast zudem positiv auf den Erhalt der Nierenfunktion aus, indem es das Risiko für eine chronische Nierenerkrankung und Erkrankungen der Nieren und Harnwege des Schweregrads ≥ 3 statistisch signifikant verringerte.

In der Gesamtschau der Ergebnisse ergibt sich für die Nutzendimension Morbidität ein **geringer Zusatznutzen von Ixazomib** + LenDex gegenüber Placebo + LenDex.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die individuelle psychische und physische Belastungssituation, die bei betroffenen Patienten oftmals allein durch das Wissen um ihre unheilbare Krebserkrankung entsteht, kann sich für den Zeitraum der kontrollierten Erkrankung, wie sich unter der Behandlung mit Ixazomib erreicht wird, zumindest teilweise lösen. Dies zeigt sich auch in einem statistisch signifikanten Effekt beim Endpunkt Zukunftsperspektive, der Sorgen und Ängste der Patienten betreffend Tod und Gesundheit in der Zukunft erfasst. Ixazomib zeigte darüber hinaus einen statistisch signifikanten Vorteil im Endpunkt Körperliche Funktion, wodurch Patienten alltägliche Vorgänge und Aktivitäten wie z.B. Ankleiden, Toilettengang, Waschen, Nahrungsaufnahme, Spaziergänge länger selbstständig bewerkstelligen konnten.

In der Gesamtschau der Ergebnisse ergibt sich für die Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **geringer Zusatznutzen von Ixazomib** + LenDex gegenüber Placebo + LenDex.

Sicherheit

Der Zusatz von Ixazomib zur Basis-Zweifachkombination führte nicht zum Auftreten zusätzlicher Nebenwirkungen. Die gute Verträglichkeit von Ixazomib spiegelt sich auch darin wider, dass in der Ixazomib-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe keine Nachteile bei patientenberichteten Symptomen beobachtet wurden.

Für die Nutzendimension Sicherheit ist trotz des Hinzufügens von **Ixazomib** als dritte wirksame Substanz zur Kombinationstherapie LenDex **kein zusätzlicher Schaden** festzustellen.

Patienten mit besonderem therapeutischem Bedarf

Wie die Subgruppenanalysen belegen, profitieren neben Patienten ohne vorherige Bortezomib-Therapie vor allem Patienten mit schlechter Prognose von einer Behandlung mit Ixazomib, darunter stark vorbehandelte Patienten (≥ 2 Therapielinien) und Patienten mit zytogenetischen Aberrationen. Der Zusatznutzen von Ixazomib + LenDex spiegelt sich in beiden Populationen in statistisch signifikanten Vorteilen über alle untersuchten Morbiditätsendpunkte hinweg wider, darunter im PFS und CR.

Der Europäischen Patientenorganisation Myeloma Patients Europe (MPE) zufolge eignet sich Ixazomib aufgrund seiner Verträglichkeit und der einfachen Handhabung mittels einmal wöchentlicher oraler Einnahme in besonderem Maße auch für ältere und gebrechlichere Patienten sowie Patienten mit eingeschränkter Mobilität, Patienten, die auf Pflegekräfte angewiesen sind und Patienten, für die der Weg zur Klinik aufgrund ihrer Wohnlage sehr beschwerlich ist.

Fazit

Die Behandlung mit der komplett oralen Dreifach-Kombinationstherapie Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason führt im Vergleich zur Therapie mit Lenalidomid und Dexamethason zu einer deutlichen Verbesserung der antineoplastischen Wirksamkeit in Bezug auf die Nutzendimensionen Mortalität und Morbidität, unter gleichzeitiger Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ohne zusätzliche substanzielle Toxizität in die Behandlung einzuführen.

In der Gesamtschau bietet die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für alle Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet einen **geringen Zusatznutzen** gegenüber Lenalidomid und Dexamethason, der durch eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer moderaten Verlängerung der progressionsfreien Zeit, einer spürbaren Linderung der Erkrankung mit verbessertem Ansprechen, sowie positiven Auswirkungen auf die Lebensqualität und Symptomatik der Patienten (§5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV) erreicht wird. Überdies lassen die Ergebnisse der OS-Analysen mit Adjustierung für antineoplastische Folgetherapien darauf schließen, dass Patienten unter Ixazomib eine Verlängerung der Überlebenszeit erreichen können.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

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

Patienten, die für eine Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in Frage kommen, haben demnach mindestens eine oder aber auch zwei, drei oder mehr Vortherapien erhalten. Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ist indiziert sowohl bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem Multiplem Myelom als auch bei Therapie-Refraktärität auf eine oder mehrere Vorbehandlungen.

Bei den erhaltenen Vortherapien kann es sich um medikamentöse Therapien mit den zugelassenen Wirkstoffen oder Kombinationen derer handeln. Die Zielpopulation für die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason umfasst aber auch Patienten, die im Rahmen einer oder mehrerer Therapielinien eine autologe oder / und allogene Stammzelltransplantation erhalten haben. Patienten, die infolge einer oder mehrerer Therapielinien mit einer medikamentösen Erhaltungstherapie behandelt wurden, gehören ebenfalls zur Zielpopulation.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

In der Behandlung von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom besteht ein therapeutischer Bedarf nach wirksamen und gut verträglichen Therapien, die die Tumorlast reduzieren, den Krankheitsprogress hinauszögern und das Gesamtüberleben der Patienten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verlängern. Einen hohen therapeutischen Bedarf haben Patienten mit schlechter Prognose, Patienten mit Begleiterkrankungen und ältere Patienten mit eingeschränkter Mobilität.

Ixazomib ist der erste zugelassene orale Proteasom-Inhibitor und kann die orale Zweifach-Kombinationstherapie Lenalidomid + Dexamethason zu einer besser wirksamen und komplett oral anzuwendenden Dreifach-Kombinationstherapie ergänzen, ohne substanzielle Toxizität in die Therapie einzubringen. Die Ixazomib-basierte Kombinationstherapie führte im Vergleich zur Placebo-Kombination signifikant häufiger zu einem tiefen und vollständigen Ansprechen sowie einer Verlängerung der progressionsfreien Zeit. Ixazomib wirkte sich zudem günstig auf die Zukunftsperspektive und die Körperfunktion der Patienten aus.

Positive Effekte der Ixazomib-Behandlung zeigten sich vor allem für Patienten mit besonderem therapeutischen Bedarf, darunter Patienten in höheren Therapielinien, Patienten mit vorliegender Hochrisiko-Zytogenetik und Patienten mit reduzierter Nierenfunktion. Auch ältere und gebrechliche Patienten können durch die orale Einnahme besonders von der wirksamen oralen Ixazomib-basierten Dreifach-Kombinationstherapie profitieren und einem selbstbestimmten Alltag nachgehen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Multiples Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie	5.427 – 8.083
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Multipl. Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie	Alle Patienten	Gering	5.427 - 8.083
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Multiples Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie	Ixazomib: 78.848,25 €
		Kombinationspartner: <u>Lena</u> lidomid: 102.100,96 € <u>Dexa</u> methason: 292,47 € <u>Zusatzleistungen:</u> 921,31 € <u>Gesamt:</u> 103.314,74 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Multiples Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie	Nicht zutreffend (Orphan Drug)		
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ist für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, zugelassen. Ixazomib ist verschreibungspflichtig. Die Behandlung ist von einem im Therapiegebiet erfahrenen Arzt einzuleiten und zu überwachen. Es bestehen keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur.

Dosierung und Behandlungsdauer: Je Behandlungszyklus à 28-Tage Einnahme von: 4 mg Ixazomib oral je 1x an Tag 1, 8, 15; Lenalidomid 25 mg oral je 1x an Tag 1-21; Dexamethason 40 mg oral je 1x an Tag 1, 8, 15, 22. Die Behandlung wird bis zum Progress der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgeführt. Eine reduzierte Initialdosis von 3 mg Ixazomib ist bei mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen, schweren Nierenfunktionsstörungen oder terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz zu verwenden. Schrittweise Dosisanpassungen können insbesondere bei Thrombozytopenie, Neutropenie, Hautausschlag und peripherer Neuropathie sowie bei anderen Grad 3-4 Toxizitäten erforderlich sein.

Diagnostik: Vor Beginn jedes Zyklus sind die Neutrophilen- und Thrombozytenzahl zu bestimmen. Nicht-hämatologische Toxizitäten sollten auf den Zustand zu Behandlungsbeginn zurückgegangen oder \leq Grad 1 sein. Thrombozytenzahlen sollten mindestens monatlich kontrolliert werden, in den ersten drei Zyklen ggf. häufiger. Bei schweren gastrointestinalen (GI)-Störungen wird die Kontrolle der Kalium-Spiegel empfohlen. Leberenzymwerte sollten regelmäßig überwacht werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen: Patienten sind bzgl. Thrombozytopenie, GI-Toxizitäten, peripherer Neuropathie, peripherem Ödem, Hautreaktionen, Hepatotoxizität, Schwangerschaft, posteriorem reversiblen Enzephalopathie-Syndrom und Einnahme starker CYP3A-Induktoren zu überwachen. Erforderliche Maßnahmen sind gemäß Fachinformation zu ergreifen.

Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegenüber Ixazomib oder sonstiger Bestandteile des Präparates.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begleitmedikation: Virostatische Prophylaxe zur Verringerung des Risikos einer Herpeszoster-Reaktivierung, Thromboseprophylaxe.

Interaktionen: Es ist keine Dosisanpassung bei Anwendung mit starken CYP3A- oder CYP1A2-Inhibitoren notwendig. Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A Induktoren wird nicht empfohlen. In Kombination mit Dexamethason kann die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva reduziert sein, daher wird eine zusätzliche Barrieremethode zur Empfängnisverhütung empfohlen. Ixazomib ist ≥ 1 Stunde vor oder ≥ 2 Stunden nach einer Mahlzeit einzunehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit: Frauen im gebärfähigen Alter müssen unter Behandlung mit Ixazomib und ≥ 90 Tage nach Behandlungsende eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Frauen unter oraler Kontrazeption wird eine zusätzliche Barrieremethode zur Empfängnisverhütung empfohlen. Die Vorgaben des Programms zur Schwangerschaftsverhütung für Lenalidomid sind einzuhalten. Das Stillen ist zu beenden.

Die oben genannten Anforderungen sind eine Zusammenfassung. Detaillierte Angaben finden sich in der Fachinformation und dem Risk-Management-Plan.