

# Beschluss



## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixazomib**

Vom 6. Juli 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am TT. MM JJJJ (BAnz AT TT. MM JJJJ Bx), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ixazomib wie folgt ergänzt:**

## **Ixazomib**

Beschluss vom: 6. Juli 2017

In Kraft getreten am: 6. Juli 2017

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Zugelassenes 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.

### **1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels**

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 10 1. Halbs. 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) 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.

#### **Ausmaß des Zusatznutzens:**

nicht quantifizierbar

## Studienergebnisse nach Endpunkten: Studie C16010

	Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason
Endpunktkategorie Endpunkt	N <sup>a</sup>	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> n (%)	N <sup>a</sup>	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> n (%)	Hazard Ratio <sup>b</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup> Absolute Differenz (AD)
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben					
1. Interimsanalyse (Datenschnitt vom 30.10.2014) <sup>d</sup>	360	n. e. 51 (14)	362	n. e. 56 (15)	0,90 [0,62; 1,32] p = 0,59
2. Interimsanalyse (Datenschnitt vom 12.07.2015) <sup>e</sup>	360	n. e. 81 (23)	362	n. e. [30,9; n. e.] 90 (25)	0,87 [0,64; 1,18] p = 0,36
<b>Morbidität</b>					
Progressionsfreies Überleben					
1. Interimsanalyse (Datenschnitt vom 30.10.2014) <sup>d, f</sup>	360	20,6 [17,2; n. e.] 129 (36)	362	14,7 [12,9; 17,6] 157 (43)	0,74 [0,59; 0,94] p = 0,012 AD: +5,9 Monate
2. Interimsanalyse (Datenschnitt vom 12.07.2015) <sup>e, f</sup>	360	20,0 [18,0; 23,4] 177 (49)	362	15,9 [13,2; 18,8] 195 (54)	0,82 [0,67; 1,0] <sup>g</sup> p = 0,054

	Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason			Lenalidomid + Dexamethason			Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason
Endpunktkategorie Endpunkt	N <sup>a</sup>	n	LS Mean (SE)	N <sup>a</sup>	n	LS Mean (SE)	LS MD [95%-KI] p-Wert <sup>h</sup>
<b>Morbidität</b>							
BPI-SF (Datenschnitt vom 12.07.2015)							
Stärkster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (BPI-SF Frage 3)							
Studienbeginn	360	350	4,4 (0,62)	362	353	4,3 (0,62)	0,0 [-0,4; 0,4] p = 0,849
Zyklus 8	360	252	-0,4 (0,41)	362	255	-0,3 (0,41)	-0,1 [-0,5; 0,3] p = 0,554
Behandlungsende	360	150	0,4 (0,42)	362	158	0,3 (0,42)	0,1 [-0,4; 0,5] p = 0,744
Geringster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (BPI-SF Frage 4)							
Studienbeginn	360	349	2,7 (0,46)	362	352	2,7 (0,45)	0,0 [-0,3; 0,3] p = 0,901
Zyklus 8	360	251	-0,1 (0,31)	362	253	0,1 (0,31)	-0,1 [-0,4; 0,2] p = 0,382
Behandlungsende	360	149	0,4 (0,32)	362	158	0,5 (0,31)	-0,1 [-0,4; 0,2] p = 0,593
Schmerz in diesem Moment (BPI-SF Frage 6)							
Studienbeginn	360	348	3,4 (0,56)	362	352	3,3 (0,56)	0,0 [-0,3; 0,4] p = 0,843
Zyklus 8	360	251	-0,3 (0,36)	362	254	0,0 (0,36)	-0,2 [-0,6; 0,1] p = 0,132
Behandlungsende	360	149	0,2 (0,37)	362	157	0,3 (0,37)	0,0 [-0,4; 0,4] p = 0,868
Beeinträchtigung durch Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (Pain Interference Score, BPI-SF Frage 9)							
Studienbeginn	360	345	3,5 (0,56)	362	351	3,5 (0,56)	0,0 [-0,4; 0,4] p = 0,950
Zyklus 8	360	247	0,4 (0,35)	362	253	0,5 (0,35)	-0,1 [-0,4; 0,2] p = 0,439
Behandlungsende	360	145	1,1 (0,36)	362	153	1,1 (0,36)	0,0 [-0,4; 0,3] p = 0,877

	Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason			Lenalidomid + Dexamethason			Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason
Endpunktkategorie Endpunkt	N <sup>a</sup>	n	Mittelwert (SD)	N <sup>a</sup>	n	Mittelwert (SD)	SMD [95%-KI] p-Wert <sup>k</sup>
EQ-5D VAS (Datenschnitt vom 12.07.2015)							
Studienbeginn <sup>i</sup>	360	352	62,1 (21,3)	362	354	60,5 (20,8)	0,08 [-0,07; 0,22] p = 0,31
Zyklus 8	360	259	68,9 (17,8)	362	260	67,0 (18,5)	0,10 [-0,07; 0,28] p = 0,23
Behandlungsende	360	156	61,5 (19,6)	362	163	59,1 (22,6)	0,11 [-0,11; 0,33] p = 0,31

	Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason			Lenalidomid + Dexamethason			Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason
Endpunktkategorie Endpunkt	N <sup>a</sup>	n	LS Mean (SE)	N <sup>a</sup>	n	LS Mean (SE)	LS MD [95%-KI] p-Wert <sup>l</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
EORTC-QLQ-C30 (Datenschnitt vom 12.07.2015)							
Studienbeginn <sup>i</sup>	360	355	54,4 (1,54)	362	359	53,3 (1,55)	2,1 [-1,1; 5,4] p = 0,195
Zyklus 8	360	252	0,4 (1,26)	362	257	0,6 (1,27)	-0,2 [-3,2; 2,8] p = 0,891
Behandlungsende	360	155	-6,4 (1,46)	362	158	-8,0 (1,45)	1,6 [-2,0; 5,2] p = 0,393
EORTC-QLQ-MY20 (Datenschnitt vom 12.07.2015)							
Zeitpunkt							
Studienbeginn <sup>i</sup>	360	354	32,6 (1,52)	362	359	33,4 (1,53)	-0,8 [-4,0; 2,4] p = 0,626
Zyklus 8	360	256	-7,2 (1,10)	362	256	-7,4 (1,11)	0,2 [-2,3; 2,8] p = 0,869
Behandlungsende	360	155	-1,5 (1,26)	362	156	-2,0 (1,26)	0,5 [-2,6; 3,5] p = 0,755

	Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason
Endpunktkategorie Endpunkt	N <sup>a,m</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>a, n</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>k</sup>
<b>Nebenwirkungen</b> (Datenschnitt vom 12.07.2015)					
UE	361	355 (98)	359	357 (97)	–
UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	361	267 (74)	359	247 (97)	1,07 [0,98; 1,18] p = 0,13
SUE	361	168 (47)	359	177 (49)	0,94 [0,81; 1,10] p = 0,46
Therapieabbrüche aufgrund von UE	361	60 (17)	359	50 (14)	1,19 [0,84; 1,69] p = 0,32
<b>Häufigste UE nach SOC und PT (Cut-off bei &gt; 10%)</b>					
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>361</b>	<b>22 (61)</b>	<b>359</b>	<b>207 (58)</b>	<b>1,07</b> <b>[0,95; 1,20]</b> <b>p = 0,29</b>
Kopfschmerz	361	44 (12)	359	42 (12)	
Periphere sensorische Neuropathie	361	69 (19)	359	53 (15)	
Schwindel	361	49 (14)	359	35 (10)	
Tremor	361	21 (6)	359	37 (10)	
<b>Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems</b>	<b>361</b>	<b>184 (51)</b>	<b>359</b>	<b>172 (48)</b>	<b>1,06</b> <b>[0,92; 1,23]</b> <b>p = 0,41</b>
Anämie	361	103 (29)	359	98 (27)	
Neutropenie	361	103 (29)	359	92 (26)	
Thrombozytopenie	361	86 (24)	359	41 (11)	

(Fortsetzung)

	Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason
Endpunktkategorie Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>k</sup>
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	<b>361</b>	<b>268 (74)</b>	<b>359</b>	<b>245 (68)</b>	<b>1,09</b> <b>[0,99; 1,19]</b> <b>p = 0,08</b>
Diarrhoe	361	164 (45)	359	139 (39)	
Erbrechen	361	84 (23)	359	42 (12)	
Obstipation	361	126 (35)	359	94 (26)	
Übelkeit	361	104 (29)	359	79 (22)	
<b>Atemwegs-, thorakale und Mediastinal- erkrankungen</b>	<b>361</b>	<b>163 (45)</b>	<b>359</b>	<b>155 (43)</b>	<b>1,05</b> <b>[0,89; 1,23]</b> <b>p = 0,59</b>
Dyspnoe	361	40 (11)	359	40 (11)	
Husten	361	58 (16)	359	57 (16)	
<b>Erkrankungen der Haut und Unterhaut</b>	<b>361</b>	<b>185 (51)</b>	<b>359</b>	<b>140 (39)</b>	<b>1,31</b> <b>[1,12; 1,55]</b> <b>p = 0,001</b>
Juckreiz	361	38 (11)	359	25 (7)	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>361</b>	<b>237 (66)</b>	<b>359</b>	<b>232 (65)</b>	<b>1,02</b> <b>[0,91; 1,13]</b> <b>p = 0,77</b>
Fatigue	361	106 (29)	359	102 (28)	
Asthenie	361	58 (16)	359	57 (16)	
periphere Ödeme	361	101 (28)	359	73 (20)	
Fieber	361	56 (16)	359	75 (21)	
<b>Infektionen und Pilzbefall</b>	<b>361</b>	<b>276 (76)</b>	<b>359</b>	<b>266 (74)</b>	<b>1,03</b> <b>[0,95; 1,12]</b> <b>p = 0,46</b>
Infektionen der oberen Atemwege	361	83 (23)	359	70 (19)	
Nasopharyngitis	361	81 (22)	359	73 (20)	
Bronchitis	361	60 (17)	359	51 (14)	

(Fortsetzung)

	Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason		Lenalidomid + Dexamethason		Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason
Endpunktkategorie Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>k</sup>
Pneumonie	361	41 (11)	359	44 (12)	
<b>Erkrankungen des Auges</b>	<b>361</b>	<b>116 (32)</b>	<b>359</b>	<b>83 (23)</b>	<b>1,39</b> <b>[1,09; 1,77]</b> <b>p = 0,007</b>
Katarakt	361	28 (8)	359	37 (10)	
<b>Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen</b>	<b>361</b>	<b>131 (36)</b>	<b>359</b>	<b>123 (34)</b>	<b>1,06</b> <b>[0,87; 1,29]</b> <b>p = 0,57</b>
Appetitverlust	361	46 (13)	359	38 (11)	
Hypoglykämie	361	47 (13)	359	37 (10)	
<b>Skelettmuskulatur- und Bindegewebs- erkrankungen</b>	<b>361</b>	<b>233 (65)</b>	<b>359</b>	<b>226 (63)</b>	<b>1,03</b> <b>[0,92; 1,14]</b> <b>p = 0,66</b>
Arthralgie	361	45 (12)	359	39 (11)	
Muskelspasmen	361	66 (18)	359	95 (28)	
Rückenschmerz	361	87 (24)	359	62 (17)	
Schmerz in den Extremitäten	361	43 (12)	359	31 (9)	
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>361</b>	<b>124 (34)</b>	<b>359</b>	<b>144 (40)</b>	<b>0,86</b> <b>[0,71; 1,04]</b> <b>p = 0,11</b>
Schlaflosigkeit	361	73 (20)	359	98 (27)	

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

b: Berechnung des Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodell stratifiziert nach folgenden Faktoren: Vorangegangene Therapien (1, 2 oder 3), Proteasominhibitor (exponiert vs. naiv), ISS-Stage bei Screening (I oder II, III).

c: Berechnung der p-Werte basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach den Faktoren: Vorangegangene Therapien (1, 2 oder 3), Proteasominhibitor (exponiert vs. naiv), ISS-Stage bei Screening (I oder II, III).

d: Mediane Beobachtungszeit Ixazomib+LenDex 14,8 Monate (min; max: [13,63; 15,41]) und Placebo+LenDex 14,6 Monate (min; max: [13,57; 15,44]).

e: Mediane Beobachtungszeit 23,3 Monate (min; max: [21,91; 23,79]), Placebo+LenDex 22,9 Monate (min; max: [21,78; 23,56]).



- f: Der p-Wert für das PFS erreichte die Wirksamkeitsgrenze für statistische Signifikanz ( $p = 0,0163$ ) und erfüllte die geplante primäre Analyse. Nach den im Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan beschriebenen Anforderungen nach Erreichen des geplanten Signifikanzniveaus war jede nachfolgende PFS-Analyse eine nicht-inferentielle Analyse und vom pU nicht für formale statistische Testzwecke vorgesehen.
- g: Quelle: Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) von Ixazomib (Ninlaro®) des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) vom 15.09.2016
- h: Berechnung Veränderung zu Baseline der Subskalenwerte basierend auf einem MMRM einschließlich Kovariaten Behandlungsgruppe, Visite, Ausgangswert, ISS-Stadium bei Screening, vorherige Therapien, Proteasominhibitor, Alter, Geschlecht, Abstammung. Der durchschnittliche Schmerz ist nicht enthalten in der Analyse aufgrund mangelnder Konvergenz im MMRM.
- i: Studienbeginn definiert als letzter Zeitpunkt vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation
- k: Eigene Berechnung.
- l: Basierend auf einem linearen MMRM, einschließlich Kovariaten Behandlungsgruppe, Visite, Ausgangswert, ISS-Stadium bei Screening, vorherige Therapien, Proteasominhibitor, Alter, Geschlecht, Abstammung
- m: Es wurden n=2 Patienten ausgeschlossen, weil sie keine Studienmedikation erhielten. Zusätzlich wurden n=3 Patienten aufgenommen, aufgrund irrtümlicher Verabreichung von Ixazomib.
- n: Es wurden n=3 Patienten aufgrund irrtümlicher Verabreichung von Ixazomib ausgeschlossen.

Abkürzungen:

BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5-Dimensional-Visual Analogue Scale; ITT: Intention-to-treat; Ixa: Ixazomib; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LenDex: Lenalidomid + Dexamethason; LS MD: Least Squares Mittelwert-Differenz; LS Mean: Least Squares-Mittelwert; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model Repeated Measures); n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e. nicht erreicht; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SMD: Standardized Mean Difference; SE: Standardfehler; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse

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

ca. 4 700 – 7 000 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: 23. Mai 2017):

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

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

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

Patienten, die gegenüber Bortezomib und Carfilzomib refraktär waren, wurden nicht in die Zulassungsstudie zu Ixazomib (C16010) eingeschlossen. Bei diesen Patienten sollte vor Therapiebeginn eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Ixazomib	122 417,36 €
Lenalidomid	96 968,95 €
Dexamethason	292,32 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.06.2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

## II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 6. Juli 2017 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juli 2020 befristet.**

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 6. Juli 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken