

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

9. Mai 2017

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V

Ixazomib

veröffentlicht am 18. April 2017

Vorgangsnummer 2017-01-15-D-272

IQWiG Bericht Nr. 504

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Ixazomib (Ninlaro®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 5. Ausmaß des Zusatznutzens
 6. Literatur

1. Zusammenfassung

Mit Ixazomib (Ninlaro®) wird bereits das 6. neue Arzneimittel für Patienten mit multiplem Myelom im Rahmen des AMNOG Prozesses bewertet. Ixazomib ist zugelassen in Kombination mit Dexamethason und Lenalidomid bei Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben. Ixazomib hat den Status eines Medikamentes zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug). Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines beträchtlichen

Geschäftsführender Vorsitzender Vorsitzender Mitglied im Vorstand Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer Prof. Dr. med. Michael Hallek Prof. Dr. med. Diana Lüftner Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397
Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754
IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF
info@dgho.de • www.dgho.de

Zusatznutzens. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens. In der Zusammenfassung wird kein Unterschied bei den ausgewerteten Parametern im Vergleich zum Placebo-Arm der Zulassungsstudie gesehen. Unsere Anmerkungen sind:

- Für die Beurteilung des Zusatznutzens liegen Daten einer multizentrischen, randomisierten Studie zum Vergleich der Kombination Ixazomib/Lenalidomid/Dexamethason versus Placebo/Lenalidomid/Dexamethason nach Vortherapie mit mindestens mit einem der wirksamen Arzneimittel Bortezomib, Lenalidomid oder Thalidomid vor.
- Ixazomib führt gegenüber Placebo zu einer Erhöhung der Remissionsrate, der Rate tiefer Remissionen und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Aufgrund unterschiedlich großer Patientenpopulationen in der ersten Publikation der Zulassungsstudie und den Zahlen des Dossiers sowie mehrerer Datenschnitte weichen auch die Auswertungen zur Signifikanz der Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen etwas voneinander ab. Die Daten zum Einfluss von Ixazomib auf die Gesamtüberlebenszeit sind noch nicht belastbar.
- Häufiger auftretende Nebenwirkungen sind gastrointestinal, kutan (Exanthem) und hämatologisch (Thrombozytopenie). Die Rate schwerer unerwünschter Nebenwirkungen ist im Ixazomib-Arm nicht höher als im Placebo-Arm.
- Die Auswertung der Fragebögen zur Lebensqualität zeigen keine Unterschiede zwischen Ixazomib und Placebo.

Ixazomib ist ein wirksamer und gut verträglicher Proteasom-Inhibitor. Die Positionierung in Therapie-Algorithmus im Vergleich zu Bortezomib und Carfilzomib ist offen. Stärken von Ixazomib sind die gute Verträglichkeit und die orale Applikation.

2. Einleitung

Das Multiple Myelom ist eine durch monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark charakterisierte, nach WHO-Kriterien den B-Zell-Lymphomen zugehörige, maligne Erkrankung. Das klinische Bild wird bestimmt durch die vermehrte Produktion kompletter oder inkompletter monoklonaler Immunglobuline, durch die Verdrängung der normalen Blutbildung im Knochenmark und durch Destruktion der Knochen [1].

Jährlich erkranken in Deutschland etwa 3.000 Männer und etwa 2.700 Frauen neu an einem Multiplen Myelom (ICD10-C90). Das Multiple Myelom ist nach Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphomen die dritthäufigste hämatologische Neoplasie und für ca. 1% aller Krebserkrankungen in Deutschland verantwortlich. Es besteht eine altersabhängige, geschlechtsspezifische und ethnische Variabilität. Die Erkrankungshäufigkeit steigt ab dem Alter von 50 Jahren signifikant an, Erkrankungen vor dem 35. Lebensjahr sind selten. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 71 Jahre bei Männern und 73 Jahre bei Frauen.

3. Stand des Wissens

Eine Therapie ist bei Patienten mit symptomatischem Multiplem Myelom gemäß den Kriterien der *International Myeloma Working Group (IMWG)* indiziert [2]. Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen [1]. Langfristiges Ziel ist eine Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität.

Die Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom hat sich vor gut 10 Jahren durch die Einführung des Proteasom-Inhibitors Bortezomib und der beiden immunmodulatorischen Substanzen Thalidomid und Lenalidomid grundlegend gewandelt. Inzwischen hat die EMA 9 weitere Substanzen zugelassen, sie-

he Tabelle 1. Vor allem die zuletzt zugelassenen Arzneimittel wirken spezifischer, die beiden Antikörper sind zielgerichtet.

Tabelle 1: Neue Arzneimittel beim Multiplen Myelom

Substanzklasse	Arzneimittel	Zulassung	
		EMA	FDA
Proteasom-Inhibitoren	Bortezomib	X	X
	Carfilzomib	X	X
	Ixazomib	X	X
Immunmodulatoren	Lenalidomid	X	X
	Pomalidomid	X	X
	Thalidomid	X	X
HDAC-Inhibitoren	Panobinostat	X	X
Monoklonale Antikörper	Daratumumab	X	X
	Elotuzumab	X	X
Zytostatika	liposomales Doxorubicin	X	X

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. Publierte Ergebnisse randomisierter Studien zu den neuen Proteasom-Inhibitoren bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Neue Proteasom-Inhibitoren bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom

Erstautor / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	≥PR ²	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)
Stewart, 2015 [3]	ASPIRE	Lenalidomid + Dexamethason	Lenalidomid + Dexamethason + Carfilzomib	792	66,7 vs 87,1 p < 0,001	17,6 vs 26,3 0,69 ⁷ p = 0,0001	65,0 vs 73,3 ⁶ 0,69 p = 0,04
Dimopoulos, 2016 [4]	ENDEAVOR	Bortezomib + Dexamethason	Carfilzomib + Dexamethason	929	62,6 vs 76,9 p < 0,0001	9,4 vs 18,7 0,53 p < 0,0001	n.e. vs n.e. ⁸ 0,81 p = 0,053
Moreau, 2016 [5]	C16010 TOURMALINE-MM1	Lenalidomid + Dexamethason	Lenalidomid + Dexamethason + Ixazomib	722	71,5 vs 78,3 p = 0,04	14,7 vs 20,6 0,74 p = 0,01	

Dossier	C16010 TOURMALI- NE-MM1	Lenalidomid + Dexamethason + Placebo	Lenalidomid + Dexamethason + Ixazomib	837	39,5 vs 47,7 ⁹ p = 0,04	13,6 vs 18,5 0,77 p = 0,007	30,9 vs n.e. 0,87 n. s.
---------	-------------------------------	--------------------------------------------	---------------------------------------------	-----	-------------------------------------------	---------------------------------------	-----------------------------------

¹ N – Anzahl Patienten; ² PR – partielle Remission; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht; ⁹ tiefe Remission - \geq very good partial remission (VGPR)

Aufgrund der Daten der TOURMALINE-Studie wurde Ixazomib im Dezember 2016 von der EMA zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Ixazomib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Placebo ist als Kontrolle der Zulassungsstudie geeignet. Sinnvolle Alternative wäre der direkte Vergleich mit Bortezomib oder Carfilzomib, jeweils in Kombination mit Lenalidomid + Dexamethason. Ein solches Design entspräche dem Bedarf an direkt vergleichenden Studien (Kopf an Kopf, Head to Head).

4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung ist C16010 TOURMALINE-MM1, eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie bei Patienten im Rezidiv nach ein bis drei Vortherapien. Auch deutsche Zentren nahmen an der Studie teil. Die Studie wurde zuerst auf der Basis von 722 Patienten publiziert [5], im Dossier wurden 837 Patienten ausgewertet.

In der Auswertung des Dossiers hatten 63% der Patienten eine, die anderen zwei oder drei Vortherapien erhalten. Eine differenzierte Auswertung nach Art der in der Vortherapie eingesetzten Arzneimittel fehlt im Dossier. In der Publikation teilten sich diese Arzneimittel bzw. Therapiemaßnahmen folgendermaßen auf:

- Bortezomib 69%
- Lenalidomid 12%
- Thalidomid 45%
- Stammzelltransplantation 57%

Die Zahlen weichen etwas vom deutschen Vorgehen ab. Thalidomid wird in Deutschland nicht in der Induktionstherapie vor Stammzelltransplantation und somit eher bei älteren Patienten und mit einer gewissen Zurückhaltung eingesetzt.

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.

Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [5].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation, war aber nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie. Der Median der Gesamtüberlebenszeit wurde beim letzten Datenschnitt für den Placebo-Arm mit 30,9 Monaten berechnet, im Ixazomib-Arm wurde er nicht erreicht. Der pharmazeutische Unternehmer führt zusätzlich eine Auswertung der Gesamtüberlebenszeit im 25% Quantil durch und berechnet einen Unterschied von 24,2 im Ixazomib- versus 19,1 Monaten im Placebo-Arm (Hazard Ratio 0,714; p = 0,013).

Die Studie ist weiterhin verblindet.

Angesichts der Vielzahl neuer und alter, in dieser Indikation zugelassener bzw. zur Verfügung stehender Arzneimittel ist zu erwarten, dass die Mehrzahl der Patienten bei Krankheitsprogress und/oder bei späteren Rezidiven mindestens eine weitere wirksame, medikamentöse Therapie erhält. Dies kann erheblichen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit haben. Detaillierte Daten zur Postprogressionstherapie fehlen im Dossier. Die Vielzahl von Rescue-Optionen mit der zusätzlichen Möglichkeit von Interaktionen mit Vortherapie schränkt den Wert des Gesamtüberlebens als Endpunkt für randomisierte Studien beim Multiplen Myelom ein.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hierzu gibt es verschiedene Auswertungen:

- Publikation: 722 Patienten 20,6 vs 14,7 Monate Median 5,9 Monate HR 0,74
- G-BA Bericht 722 Patienten 20,0 vs 15,9 Monate Median 4,1 Monate HR 0,82
- Dossier 837 Patienten 18,5 vs 13,6 Monate Median 4,9 Monate HR 0,77

Die Zeit bis zur nächsten Therapie wurde im Dossier nicht ausgewertet.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Remissionsrate wurde durch Ixazomib gegenüber Placebo absolut um etwa 7% auf 78,3% erhöht. Das ist eine sehr hohe Remissionsrate für dieses Patientenkollektiv, das im Median zwei Vortherapien erhalten hatte. Ixazomib erhöhte die Rate tiefer Remissionen (\geq VGPR) absolut um etwa 8% auf 47,7%.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Zur Erfassung der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden der EORTC QLQ30- und der krankheitsspezifische QLQ-MY20-Fragebogen eingesetzt. Die Rücklaufquoten der Fragebögen waren hoch und lagen zu den Kontrollzeitpunkten durchgehend über 90% in den beiden Studienarmen.

In den Gesamtscores und den Subskalen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Rate von Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag bei 73,0% im Ixazomib- und bei 69,5% im Placebo-Arm. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers fehlt eine differenzierte Aufstellung der Nebenwirkungen. Aus der Publikation [5] sind folgende Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 zu entnehmen, die bei mehr als 5% der Patienten und häufiger im Ixazomib-Arm auftraten: Thrombozy-

topenie 19%, Diarrhoe 6% und Rash (Exanthem) 5%. Die Thrombozytopenie führte nicht zu einem vermehrten Bedarf an Thrombozytentransfusionen im Ixazomib-Arm. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen mit Diarrhoe und Übelkeit traten vor allem in den ersten 3 Monaten auf. Die Gesamtrate von Hautreaktionen (Rash, Exanthem) lag bei 36% im Ixazomib- versus 23% im Placebo-Arm. Die Gesamtrate peripherer Neuropathien lag bei 27% im Ixazomib- versus 22% im Placebo-Arm, die Rate schwerer peripherer Neuropathien im CTCAE-Grad 3/4 war mit 2% in beiden Armen gleich.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom nach einer oder mehreren Vortherapien ist Ixazomib in Kombination mit Dexamethason und Lenalidomid wirksamer als Placebo. Die Unterschiede zeigen sich in der Rate tiefer und kompletter Remissionen sowie in einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit. Die Auswertungen zur Gesamtüberlebenszeit sind noch vorläufig.

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.

Die Messungen zur Lebensqualität zeigen keine Unterschiede zwischen den beiden Armen der Zulassungsstudie.

Methodische Probleme im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers liegen in der unterschiedlichen Zahl von Patienten in der Erstpublikation gegenüber dem eingereichten Dossier und in mehreren Datenschnitten unterschiedlich großer Patientenpopulationen. Auch die Auswertung der Gesamtüberlebenszeit im 25%-Quantil ist eher als exploratorisch anzusehen.

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 erbringt. Eine solche Studie ist problematisch bei Patienten mit begrenzender Neuropathie nach einer Bortezomib-Exposition und daher schwer durchführbar. Inhaltlich ebenfalls unklar ist die Wirksamkeit im Vergleich mit Carfilzomib. Argumente für den Einsatz von Ixazomib sind die Wirksamkeitsverbesserung gegenüber der Standardkombination Lenalidomid plus Dexamethason, die gute Verträglichkeit und die orale Applikation, die es vor allem älteren und weniger mobilen Patienten ermöglicht, mit einer wirksamkeitsgesteigerten oralen Kombination behandelt zu werden.

6. Literatur

1. Kortüm M, Einsele H, Driessen C et al.: Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status September 2013. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: International Myeloma Workin Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15:e538-e548, 2014. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
3. 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
4. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A et al.: Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 17:27-38, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00464-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00464-7)
5. 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](http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1516282)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Hermann Einsele (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Medizinische Klinik V, Heidelberg), Priv.-Doz. Dr. Christoph Röllig (Universitätsklinikum der Gustav-Carus-Universität, Dresden, Abteilung Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Knochenmarktransplantation, Dresden), Dr. Hans Salwender (Asklepios Klinik Altona, Abteilung für Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Hamburg) und Frau Prof. Dr. Katja Weisel (Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik II, Tübingen) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand