

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Selinexor (Multiples Myelom (nach mind. 4 Vortherapien,
Kombination mit Dexamethason))

Vom 16. März 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Selinexor (Nexpovio) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	9
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	11
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4	Therapiekosten	12
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Selinexor eingesetzt werden können.....	30
3.	Bürokratiekostenermittlung	30
4.	Verfahrensablauf	31

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Selinexor am 1. Oktober 2022 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 27. September 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Selinexor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der

hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Selinexor nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Selinexor (Nexpvio) gemäß Fachinformation

Nexpvio ist in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. März 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selinexor in Kombination mit Dexamethason:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Bortezomib Monotherapie
- Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Bortezomib + Dexamethason
- Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason
- Carfilzomib + Dexamethason
- Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason
- Daratumumab Monotherapie
- Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason
- Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason
- Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason
- Lenalidomid + Dexamethason
- Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Dexamethason
- Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)
- Melphalan
- Doxorubicin
- Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison)
- Vincristin
- Dexamethason
- Prednisolon
- Prednison
- Best-Supportive-Care

unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Selinexor folgende Wirkstoffe zugelassen:

Belantamab Mafodotin, Bortezomib, Carfilzomib, Carmustin, Ciltacabtagene Autoleucel, Cyclophosphamid, Daratumumab, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Elotuzumab, Idecabtagen vicleucel, Isatuximab,

Ixazomib, Lenalidomid, Melphalan, Melphalanflufenamid, Panobinostat, Pomalidomid, Prednisolon, Prednison, Teclistamab² und Vincristin.

Die Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner sowie an die Art der vorangegangenen Therapie gebunden.

- zu 2. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt somit im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Idecabtagen vicleucel – Beschluss vom 16. Juni 2022
 - Belantamab-Mafodotin – Beschluss vom 4. März 2021
 - Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 15. Juli 2021
 - Daratumumab – Beschlüsse vom 15. Februar 2018, 3. Februar 2022 und 15. September 2022
 - Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016 und vom 16. Dezember 2021
 - Isatuximab – Beschlüsse vom 4. November 2021
 - Ixazomib – Beschluss vom 6. Juli 2017
 - Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016
 - Pomalidomid – Beschlüsse vom 17. März 2016 und vom 5. Dezember 2019
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Die Evidenz für Patientinnen und Patienten, welche bereits mindestens vier Therapielinien erhalten haben, ist limitiert. Ein einheitlicher Behandlungsstandard lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten. In nationalen und internationalen Leitlinien wird grundsätzlich auf eine patientenindividuelle Therapie verwiesen, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei gemäß S3-Leitlinie Ansprechen und Verträglichkeit der vorangegangenen Myelomtherapie eine tragende Rolle bei der Wahl der Therapie spielen.

Dabei geht bezüglich der rezidierten Erkrankungssituation aus der S3-Leitlinie zunächst hervor, dass für Patientinnen und Patienten im ersten Rezidiv eine Triplett-Therapie mit zwei neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator,

² Derzeit in Deutschland nicht verfügbar.

Proteasominhibitor) und einem Steroid angewendet werden soll. Weiter wird in der Leitlinie zur Therapie des 1. bis 3. Rezidivs unter Verweis auf die jeweiligen zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe ausgeführt, dass bezüglich der jeweiligen Kombinationstherapie grundsätzlich alle Wirkstoffklassen in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert werden. Dies erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass einem therapeutischen Vorteil der Triplet-Therapien im Vergleich zu Dublett-Therapien eine erhöhte Therapietoxizität gegenübersteht, so dass diese nicht für alle Patientinnen und Patienten geeignet sind. Für Patientinnen und Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien sollte laut S3-Leitlinie geprüft werden, ob eine Triplet-Therapie sinnvoll und möglich ist. Weiterhin liegt eine Empfehlung dahingehend vor, dass auch eine Therapie mit klassischen Zytostatika geprüft werden sollte.

Die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen in Bezug auf die Therapiesituation mit mindestens vier Vortherapien auf ein heterogenes Patientenkollektiv ab. Daraus folgt ebenfalls, dass für die Therapiesituation eine individuelle Therapie zu wählen ist, welche durch patientenbezogene Faktoren bestimmt wird, wobei auch hier den Vortherapien sowie dem Ansprechen auf diese eine gewichtige Rolle beigemessen wird. Sofern die Patientinnen und Patienten auf eine Therapie ein adäquates und langes Ansprechen zeigten, kann gemäß wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften grundsätzlich zudem eine Re-Therapie in Frage kommen. Auch der erneute Einsatz immunmodulierender Substanzen oder Proteasom-Inhibitoren in späteren Linien wird dabei empfohlen, wobei präferenziell ein anderes Präparat der jeweiligen Substanzklasse zum Einsatz kommen sollte. Neben Kombinationstherapien mit neuartigen Wirkstoffen wird seitens der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften ebenfalls auf klassische Zytostatika verwiesen.

Insgesamt kommen somit zunächst grundsätzlich alle zugelassenen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen in Betracht.

In Bezug auf die explizit erst für eine weit fortgeschrittene Therapiesituation mit drei bzw. vier Vortherapien zugelassenen Therapieoptionen Belantamab-Mafodotin sowie Idecabtagen vicleucel, welche auch in der S3-Leitlinie und seitens der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften Erwähnung finden, ist Folgendes anzumerken. Für Belantamab-Mafodotin wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss des G-BA vom 4. März 2021 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Der Beschluss ist vor dem Hintergrund der noch laufenden Phase III-Studie DREAMM-3 bis zum 1. April 2023 befristet. Für Idecabtagen vicleucel wurde mit Beschluss des G-BA vom 16. Juni 2022 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass anhand der vorgelegten indirekten Vergleiche keine Aussage über das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden konnte. Belantamab-Mafodotin und Idecabtagen vicleucel werden für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zeigte sich in der Nutzenbewertung des G-BA kein Zusatznutzen gegenüber Carfilzomib in Kombination

mit Dexamethason (Beschluss vom 4. November 2021). Gleiches gilt für Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason, wonach ein Zusatznutzen gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason nicht belegt ist (Beschluss des G-BA vom 15. Juli 2021). Die genannten Kombinationstherapien kommen für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Bei dem Wirkstoff Melphalanflufenamid handelt es sich um eine neue Behandlungsoption für die Therapiesituation nach mindestens drei Vortherapien. Der Wirkstoff wurde am 17.08.2022 zugelassen und ist erst seit kurzer Zeit in Deutschland verfügbar. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Melphalanflufenamid für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Auch bei dem Wirkstoff Ciltacabtagene Autoleucel handelt es sich um eine neue Behandlungsoption für die Therapiesituation nach mindestens drei Vortherapien. Der Wirkstoff wurde am 25.05.2022 zugelassen und ist erst seit kurzer Zeit in Deutschland verfügbar. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Ciltacabtagene Autoleucel für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In Übereinstimmung mit der Empfehlung der S3-Leitlinie geht der G-BA zudem davon aus, dass für einige Patienten keine weitere antineoplastische/myelomspezifische Therapie in Betracht kommt, sondern eine Best-Supportive-Care für diese die geeignete Behandlung darstellt. Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Insgesamt wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der obenstehenden bestimmten Therapieoptionen sowie unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens bestimmt.

Insgesamt wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Bortezomib (Monotherapie),
- Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin,
- Bortezomib + Dexamethason,
- Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason,
- Carfilzomib + Dexamethason,
- Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason,
- Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason,
- Daratumumab (Monotherapie),
- Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason,
- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason,
- Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason,
- Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason,
- Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason,
- Lenalidomid + Dexamethason,

- Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason,
- Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason,
- Pomalidomid + Dexamethason, Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln),
- Melphalan,
- Doxorubicin,
- Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison),
- Vincristin,
- Dexamethason,
- Prednisolon,
- Prednison und
- Best-Supportive-Care

unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ursprünglich war von den von der als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten patientenindividuellen Therapie eingeschlossenen Therapieoptionen die Kombinationstherapie „Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason“ nicht umfasst.

Mit dem vorliegenden Beschluss wird die Kombinationstherapie „Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason“ zur Auswahl der Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ergänzt.

Aus den Stellungnahmen der klinischen Experten im Nutzenbewertungsverfahren zu Melphalanflufenamid ging zudem hervor, dass im klinischen Alltag häufig die Erweiterung der Kombinationstherapie Pomalidomid + Dexamethason um einen weiteren Kombinationspartner im Sinne einer Triplett-Therapie vorgenommen wird. Hierbei können laut klinischen Experten zur Erweiterung insbesondere monoklonale Antikörper zum Einsatz kommen.

Mit Beschluss des G-BA vom 3. Februar 2022 wurde für Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason bei Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei vorausgegangenen Therapien und Progression unter der letzten Therapie ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason festgestellt.

Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der klinischen Experten im Nutzenbewertungsverfahren zu Melphalanflufenamid wird „Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason“ zur Auswahl der Therapieoptionen im Rahmen der als zweckmäßiger Vergleichstherapie bestimmten patientenindividuellen Therapie ergänzt.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Selinexor wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Datenbasis

Für die Nutzenbewertung von Selinexor bei Erwachsenen mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist legt der pharmazeutische Unternehmer Vergleiche einzelner Arme verschiedener Studien zu Selinexor im Dossier vor. Die vorgelegten Daten wurden dabei mittels einer Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Selinexor identifiziert. Bei den identifizierten Studien zu Selinexor handelt es sich die einarmigen Studien STORM sowie XPORT-MM-028. Zudem identifiziert der pharmazeutische Unternehmer über eine bibliographische Recherche die Publikationen Cornell 2021³ und Richardson 2021⁴. Eine randomisierte kontrollierte Studie für einen direkten Vergleich wurde nicht identifiziert.

Studie STORM

Bei der Studie STORM handelt es sich um die pivotale Studie zu Selinexor, in die Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom eingeschlossen wurden, die mit 4 oder 5 Wirkstoffen vorbehandelt und gegenüber 2 bzw. 3 Wirkstoffklassen refraktär waren oder mindestens 3 Vortherapien (inklusive Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib, und Daratumumab sowie einem Alkylanz) erhalten haben. Die Studie STORM ist eine abgeschlossene, multizentrische 1-armige Studie, bei der die Intervention aus Selinexor + Dexamethason bestand. Primärer Endpunkt der Studie war die Overall Response Rate. Der pharmazeutische Unternehmer stellt die Ergebnisse der Studie STORM in seinem Dossier deskriptiv für die Teilpopulation dar, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor entspricht. Für den Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien zieht der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich aggregierte Daten dieser Teilpopulation aus Cornell 2021 heran.

Studie XPORT-MM-028

Die Studie XPORT-MM-028 ist eine noch laufende, multizentrische Studie, in der unter anderem verschiedene Selinexor- und Dexamethason-Dosierungen miteinander verglichen werden. In 3 der 4 Behandlungsarme der Studie wird Selinexor in Kombination mit Dexamethason (jeweils verschiedene Dosierungen) verabreicht. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Vortherapien und Refraktärität gegenüber mindestens 2 Proteasominhibitoren, 2 Immunmodulatoren und einem Anti-CD38-Antikörper.

³ Cornell R, Hari P, Tang S et al. Overall survival of patients with triple-class refractory multiple myeloma treated with selinexor plus dexamethasone vs standard of care in MAMMOTH. Am J Hematol 2021; 96(1): E5-E8.

⁴ Richardson PG, Jagannath S, Chari A et al. Overall survival with oral selinexor plus low-dose dexamethasone versus real-world therapy in triple-class-refractory multiple myeloma. eJHaem 2021; 2(1): 48-55.

Der pharmazeutische Unternehmer stellt die Ergebnisse derjenigen Patientinnen und Patienten, die Selinexor in Kombination mit Dexamethason gemäß der Fachinformation erhielten, im Dossier deskriptiv dar.

Vergleichsdaten

Eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pharmazeutische Unternehmer nicht durch. Im Zuge der bibliographischen Recherche für Selinexor identifiziert er die Arbeiten von Cornell 2021 und Richardson 2021. In Cornell 2021 werden die Ergebnisse der Selinexor-Studie STORM mit Ergebnissen der Studie MAMMOTH verglichen, in der die Patientinnen und Patienten eine konventionelle Therapie erhielten. In Richardson 2021 werden Ergebnisse der Studie STORM mit Ergebnissen von Patientinnen und Patienten, die eine konventionelle Therapie erhielten, aus der Flatiron Health Analytic Database (FHAD) verglichen. Basierend darauf wird im Dossier ein nicht adjustierter indirekter Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien vorgelegt. Durch die fehlende Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist der Studienpool potenziell unvollständig.

Studie MAMMOTH

Die Studie MAMMOTH ist eine retrospektive Studie, in die Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom eingeschlossen wurden, die refraktär gegen Daratumumab und/ oder Isatuximab waren. In der Studie wurden die Patientinnen und Patienten mit einer unterschiedlichen Anzahl von Vortherapien miteinander verglichen. Für den nicht adjustierten indirekten Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien zieht der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich aggregierte Daten einer Teilpopulation der Studie MAMMOTH aus Cornell 2021 heran. Die Patientinnen und Patienten dieser Teilpopulation waren mit 5 Wirkstoffen vorbehandelt und gegenüber 3 Wirkstoffklassen refraktär.

FHAD

In seinem Dossier zieht der pharmazeutische Unternehmer zudem Ergebnisse aus elektronischen Gesundheitsakten der FHAD heran. Für den nicht adjustierten indirekten Vergleich betrachtet er ausschließlich diejenigen Patientinnen und Patienten der FHAD, die dem Anwendungsgebiet von Selinexor in Kombination mit Dexamethason entsprechen.

Fazit

Die vorgelegten Daten aus den einarmigen Studien STORM und XPORT-MM-028 allein sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Selinexor nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleichen einzelner Arme verschiedener Studien handelt es sich um Ergebnisse aggregierter Daten aus der von ihm identifizierten Publikation von Cornell 2021 zu einem nicht adjustierten Vergleich einer Teilpopulation der Studie STORM mit der Studie MAMMOTH. Zum anderen führt er einen nicht adjustierten indirekten Vergleich der Studie STORM mit patientenindividuellen Daten der FHAD basierend auf der Publikation von Richardson 2021 durch. Ergebnisse für die Vergleiche legt er jeweils nur für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie werden im Dossier nicht vollständig dargestellt. Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt lediglich, dass die Patientinnen und Patienten in MAMMOTH und der FHAD eine patientenindividuelle Therapie erhielten und benennt dabei jeweils einen Wirkstoff des Therapieschemas. Es ist somit nicht ersichtlich, ob die patientenindividuelle Therapie in MAMMOTH und der FHAD den vom G-BA aufgeführten Kombinationstherapien entsprechen. Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass im

Rahmen der Vergleiche auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die nicht von dem vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten sind somit insgesamt hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung nicht bewertbar.

Unabhängig von der Vollständigkeit des Studienpools liegen keine Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkompator hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.

Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Selinexor in Kombination mit Dexamethason bei Erwachsene mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist, nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Nexpovio mit dem Wirkstoff Selinexor.

Nexpovio ist in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens bestimmt. Als Komparatoren für eine patientenindividuelle Therapie wurden verschiedene Kombinations- und Monotherapien bestimmt. Hierbei ist eine Auswahl an Therapieoptionen, die für das Multiple Myelom zugelassen sind, als auch Best-Supportive-Care umfasst.

Für die Nutzenwertung wurden im Dossier Daten der vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten einarmigen Studien STORM und XPORT-MM-028 zu Selinexor deskriptiv dargestellt. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer Vergleiche einzelner Arme verschiedener Studien zu Selinexor vor.

Insgesamt sind die vorgelegten deskriptiven Daten der einarmigen Studien sowie die nicht adjustierten indirekten Vergleiche einzelner Arme verschiedener Studien nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Selinexor in Kombination mit Dexamethason bei Erwachsene mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist, nicht belegt ist.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der pharmazeutische Unternehmer stützt sich bei der Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auf die Anzahl aus dem Beschluss zu Belantamab-Mafodotin (Beschluss vom 4. März 2021). Die herangezogene Anzahl der Patientinnen und Patienten wurde in der entsprechenden Bewertung auf Basis der damaligen gesamten eingereichten Unterlagen als bestmögliche Schätzung bewertet, wobei sie tendenziell im oberen Bereich der Spanne zu erwarten war. Selinexor ist im Vergleich zu Belantamab-Mafodotin angezeigt beim multiplen Myelom mit einer Refraktärität gegenüber einer höheren Mindestanzahl an Wirkstoffen. Dadurch kann die zugrunde gelegte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation überschätzt sein. In Ermangelung einer besseren Datenlage und um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet zu ermöglichen, sieht der G-BA es als sachgerecht an, die im Beschluss zu Belantamab-Mafodotin vom 4. März 2020 angeführten Patientenzahlen heranzuziehen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Nexpovio (Wirkstoff: Selinexor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Februar 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/nexpovio-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Selinexor soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2023).

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

Best-Supportive-Care:

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best-Supportive-Care als geeigneter Komparator im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu

bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für Bortezomib Monotherapie und in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin wird eine Therapiedauer von 8 Zyklen angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.

Die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason über mehr als 24 Zyklen sollte auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung basieren, da über 24 Zyklen hinausgehende Daten zur Verträglichkeit und Toxizität nur in begrenztem Umfang vorliegen.

Die maximale kumulative Gesamtdosis für Doxorubicin beträgt 450 - 550 mg/m² KOF. Auf dieser Basis werden näherungsweise 6 bis 9 Zyklen Behandlungsdauer für die Monotherapie mit Doxorubicin zugrunde gelegt.

Die anfallenden Kosten für Prednison und Prednisolon können aufgrund der weitgehend fehlenden Dosierungsangaben in dem betreffenden Anwendungsgebiet nicht genau beziffert werden.

Die Kostendarstellung für den Wirkstoff Dexamethason als geeignetem Komparator im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie erfolgt mit Bezug auf das in der Studie MM-003 eingesetzte Behandlungsschema.⁵

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Selinexor in Kombination mit Dexamethason</i>				
Selinexor	Tag 1 + 3 eines 7 - Tage Zyklus	52,1	2	104,2
Dexamethason	Tag 1 + 3 eines 7 - Tage Zyklus	52,1	2	104,2
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

⁵ Miguel JS, Weisel K, Moreau P et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 Oct;14(11):1055-1066.
[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(13\)70380-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(13)70380-2/fulltext)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Bortezomib Monotherapie</i>				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21 - Tage Zyklus	8,0	4	32,0
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</i>				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21 - Tage Zyklus	8,0	4	32,0
Doxorubicin (pegyliert, lysosomal)	Tag 4 21 - Tage Zyklus	8,0	1	8,0
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21 - Tage Zyklus	4,0 – 8,0	4	16,0 – 32,0
Dexamethason	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 21 - Tage Zyklus	4,0 - 8,0	8	32,0 – 64,0
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Carfilzomib	<u>1. -12. Zyklus</u> Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 <u>ab 13. Zyklus</u> Tag 1, 2, 15, 16 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>1. -12. Zyklus</u> 6	<u>1. Jahr</u> 76,0
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13,0	4	52,0
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>				
Carfilzomib	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 28-Tage Zyklus	13,0	6	78,0
Dexamethason	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 28-Tage Zyklus	13,0	8	104,0
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Daratumumab	<u>Woche 1 - 8</u> 1 x alle 7 Tage <u>Woche 9 - 24</u> 1 x alle 14 Tage	<u>1. Jahr:</u> 23,0	1	<u>1. Jahr</u> 23,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	<u>ab Woche 25:</u> 1 x alle 28 Tage			
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28 - Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28 - Tage Zyklus	13,0	<u>1. Jahr</u> 0 (Zyklus 1 - 2) 2 (Zyklus 3 - 6) 3 (ab Zyklus 7)	<u>1. Jahr</u> 29,0 ⁶
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>				
Daratumumab	<u>Woche 1 - 9</u> 1 x alle 7 Tage <u>Woche 10 - 24</u> 1 x alle 21 Tage <u>ab Woche 25</u> 1 x alle 28 Tage	<u>1. Jahr</u> 21,0	1	<u>1. Jahr</u> 21,0
Bortezomib	Tag 1,4,8 und 11 21 - Tage Zyklus	8,0	4	32,0
Dexamethason	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 der Bortezomib- Zyklen	8,0	6 (Zyklus 1 - 3) 7 (Zyklus 4 - 8)	53,0 ⁶
<i>Daratumumab Monotherapie (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</i>				
Daratumumab	<u>Woche 1 - 8</u> 1 x alle 7 Tage <u>Woche 9 - 24</u> 1 x alle 14 Tage <u>ab Woche 25:</u> 1 x alle 28 Tage	<u>1. Jahr:</u> 23,0	1	<u>1. Jahr</u> 23,0
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Elotuzumab	<u>1. - 2. Zyklus</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 3. Zyklus</u> Tag 1, 15 28 - Tage Zyklus	13,0	<u>1. - 2. Zyklus</u> 4 <u>ab 3. Zyklus</u> 2	<u>1. Jahr</u> 30,0
Lenalidomid	Tag 1 - 21	13,0	21	273,0

⁶ An Tagen der Daratumumab-Gabe werden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation und 20 mg am Tag nach der Daratumumab-Gabe angewendet

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	28-Tage Zyklus			
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13,0	4	52,0
<i>Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</i>				
Elotuzumab	<u>1. - 2. Zyklus</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 3. Zyklus</u> Tag 1 28 - Tage Zyklus	13,0	<u>1. - 2. Zyklus</u> 4 <u>ab 3. Zyklus</u> 1	<u>1. Jahr</u> 19,0
Pomalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13,0	4	52,0
<i>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</i>				
Isatuximab	<u>1. Zyklus</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 2. Zyklus</u> Tag 1, 15 28 - Tage Zyklus	13,0	<u>1. Zyklus</u> 4 <u>ab 2. Zyklus</u> 2	<u>1. Jahr</u> 28,0
Pomalidomid	Tag 1 -21 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>1. Zyklus</u> 0 <u>ab 2. Zyklus</u> 2	<u>1. Jahr</u> 24,0
<i>Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Ixazomib	Tag 1, 8, 15 28 – Tage Zyklus	13,0	3	39,0
Lenalidomid	Tag 1 – 21 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28 – Tage Zyklus	13,0	4	52,0
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>				
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28 - Tage Zyklus	13,0	21	273,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Dexamethason	<u>1. - 4. Zyklus</u> Tag 1 - 4, 9 - 12, 17 - 20 <u>ab 5. Zyklus</u> Tag 1 - 4 28 - Tage Zyklus	13,0	<u>1. - 4. Zyklus</u> 12 <u>ab 5. Zyklus</u> 4	<u>1. Jahr</u> 84,0
<i>Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>				
Panobinostat	<u>1. - 16. Zyklus</u> Tag 1, 3, 5, 8, 10, 12 21 - Tage Zyklus	8,0 – 16,0	6	48,0 – 96,0
Bortezomib	<u>1. - 8. Zyklus</u> Tag 1, 4, 8, 11 <u>9. - 16. Zyklus</u> Tag 1, 8 21 - Tage Zyklus	8,0 – 16,0	<u>1. – 8. Zyklus:</u> 4 <u>9. - 16. Zyklus:</u> 2	32,0 – 48,0
Dexamethason	<u>1. - 8. Zyklus</u> Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 <u>9. - 16. Zyklus</u> Tag 1, 2, 8, 9 21 - Tage Zyklus	8,0 – 16,0	<u>1. – 8. Zyklus:</u> 8 <u>9. - 16. Zyklus:</u> 4	64,0 – 96,0
<i>Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>				
Pomalidomid	Tag 1 – 14 21-Tage-Zyklus	17,4	14	243,6
Bortezomib	<u>1. - 8. Zyklus</u> Tag 1, 4, 8, 11 <u>ab 9. Zyklus</u> Tag 1, 8 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>1. - 8. Zyklus</u> 4 <u>ab 9. Zyklus</u> 2	<u>1. Jahr</u> 50,8
Dexamethason	<u>1. - 8. Zyklus</u> Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 <u>ab 9. Zyklus</u> Tag 1, 2, 8, 9 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>1. - 8. Zyklus</u> 8 <u>ab 9. Zyklus</u> 4	<u>1. Jahr</u> 101,6

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</i>				
Pomalidomid	Tag 1 – 21 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13,0	4	52,0
<i>Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln) ⁸</i>				
Cyclophosphamid	Tag 1 35-Tage Zyklus	10,4	1	10,4
Melphalan	Tag 1 – 4 35-Tage-Zyklus	10,4	4	41,6
Carmustin	Tag 1 35-Tage Zyklus	10,4	1	10,4
Vincristin	Tag 1 35-Tage Zyklus	10,4	1	10,4
Prednison	<u>1.- 3. Zyklus</u> Tag 1-7, 8 – 14 <u>ab 4. Zyklus</u> Tag 1-7	10,4	<u>1.- 3. Zyklus</u> 14 <u>ab 4. Zyklus</u> 7	<u>1. Jahr</u> 93,8
<i>Melphalan</i>				
Melphalan	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
<i>Doxorubicin</i>				
Doxorubicin	Tag 1 21 Tage Zyklus	6,0 – 9,0	1	6,0 – 9,0
<i>Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison)</i>				
Carmustin	Tag 1 35-Tage Zyklus	10,4	1	10,4
Cyclophosphamid	Tag 1 35-Tage Zyklus	10,4	1	10,4
Melphalan	Tag 1 – 4 35-Tage-Zyklus	10,4	4	41,6
Vincristin	Tag 1 35-Tage Zyklus	10,4	1	10,4
Prednison	<u>1.- 3. Zyklus</u> Tag 1-7, 8 – 14	10,4	<u>1.- 3. Zyklus</u> 14	<u>1. Jahr</u> 93,8

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	<u>ab 4. Zyklus</u> Tag 1-7		<u>ab 4. Zyklus</u> 7	
<i>Vincristin</i>				
Vincristin	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
<i>Dexamethason</i>				
Dexamethason ⁵	Tag 1-4, 9-12 und 17-20 28-Tage-Zyklus	13,0	12	156,0
<i>Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>				
Daratumumab	<u>Woche 1 - 8</u> 1 x alle 7 Tage <u>Woche 9 - 24</u> 1 x alle 14 Tage <u>ab Woche 25:</u> 1 x alle 28 Tage	<u>1. Jahr:</u> 23,0	1	<u>1. Jahr</u> 23,0
Pomalidomid	Tag 1 - 21 28 - Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28 - Tage Zyklus	13,0	<u>1. Jahr</u> 0 (Zyklus 1 - 2) 2 (Zyklus 3 - 6) 3 (ab Zyklus 7)	<u>1. Jahr</u> 29,0 ⁶
<i>Prednisolon</i>				
Prednisolon	nicht bezifferbar			
<i>Prednison</i>				
Prednison	nicht bezifferbar			
<i>Best-Supportive-Care</i>				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche

Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁷.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Selinexor in Kombination mit Dexamethason</i>					
Selinexor	80 mg	80 mg	4 x 20 mg	104,2	416,8 x 20 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	104,2	104,2 x 20 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Bortezomib Monotherapie</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,47 mg	1 x 2,5 mg	32,0	32 x 2,5 mg
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,47 mg	1 x 2,5 mg	32,0	32 x 2,5 mg
Doxorubicin (pegyliert, lysosomal)	30 mg/m ²	57 mg	1 x 20 mg 1 x 50 mg	8,0	8 x 20 mg 8 x 50 mg
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,47 mg	1 x 2,5 mg	16,0 – 32,0	16 - 32 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	32,0 – 64,0	32 – 64 x 20 mg
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 20 mg/m ² <u>danach</u> 27 mg/m ²	1. Zyklus Tag 1, 2 38 mg <u>danach</u> 51,3 mg	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 1 x 60 mg	<u>1. Jahr</u> 76,0	<u>1. Jahr</u> 2 x 10 mg + 2 x 30 mg + 74 x 60 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52,0	52 x 40 mg

⁷ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 20 mg/m ² danach 56 mg/m ²	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 38 mg danach 106,4 mg	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg danach 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg	78,0	<u>1. Jahr</u> 154 x 10 mg + 78 x 30 mg + 76 x 60 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	104,0	104 x 20 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	<u>1. Jahr:</u> 23,0	<u>1. Jahr:</u> 23 x 1 800 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr:</u> 29,0	<u>1. Jahr:</u> 29 x 40 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	<u>1. Jahr:</u> 21,0	<u>1. Jahr:</u> 21 x 1 800 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,47 mg	1 x 2,5 mg	32,0	32 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	53,0	53 x 20 mg
<i>Daratumumab Monotherapie (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</i>					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	<u>1. Jahr:</u> 23,0	<u>1. Jahr:</u> 23 x 1 800 mg
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Elotuzumab	10 mg/kg	770 mg	2 x 400 mg	<u>1. Jahr:</u> 30,0	<u>1. Jahr:</u> 60 x 400 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	<u>1.- 2. Zyklus Tag 1, 8, 15, 22</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus Tag 1, 15</u>	<u>1.- 2. Zyklus Tag 1, 8, 15, 22</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u>	1 x 8 mg + 1 x 20 mg bzw. 1 x 40 mg	52,0	<u>1. Jahr</u> 30 x 8 mg + 30 x 20 mg + 22 x 40 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	28 mg <u>Tag 8, 22</u> 40 mg	<u>Tag 1, 15</u> 28 mg <u>Tag 8, 22</u> 40 mg			
<i>Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</i>					
Elotuzumab	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22</u> 10 mg/kg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1</u> 20 mg/kg	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22</u> 770 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1</u> 1540 mg	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22</u> 2 x 400 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1</u> 4 x 400 mg	<u>1. Jahr:</u> 19,0	<u>1. Jahr:</u> 60 x 400 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1</u> 28 mg <u>Tag 8, 15, 22</u> 40 mg	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1</u> 28 mg <u>Tag 8, 15, 22</u> 40 mg	1 x 8 mg + 1 x 20 mg bzw. 1 x 40 mg	52,0	<u>1. Jahr</u> 19 x 8 mg + 19 x 20 mg + 33 x 40 mg
<i>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</i>					
Isatuximab	10 mg/ kg	770 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	28,0	<u>1. Jahr:</u> 28 x 500 mg + 84 x 100 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	24,0	24 x 40 mg
<i>Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Ixazomib	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	39,0	39 x 4 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52,0	52 x 40 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>					
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr:</u> 84,0	<u>1. Jahr:</u> 84 x 40 mg
<i>Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Panobinostat	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	48,0 – 96,0	48 x 20 mg – 96 x 20 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,47 mg	1 x 2,5 mg	32,0 – 48,0	32 x 2,5 mg – 48 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	64,0 – 96,0	64 x 20 mg – 96 x 20 mg
<i>Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	243,6	243,6 x 4mg
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,47 mg	1 x 2,5 mg	50,8	50,8 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	101,6	101,6 x 20 mg
<i>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</i>					
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52,0	52 x 40 mg
<i>Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)⁸</i>					
Cyclophosphamid	400 mg/m ²	760 mg	1 x 1000 mg	10,4	10,4 x 1 000 mg
Melphalan	8 mg/m ²	15,2 mg	8 x 2 mg	41,6	332,8 x 2 mg
Carmustin	20 mg/m ²	38 mg	1 x 100 mg	10,4	10,4 x 100 mg
Vincristin ¹⁰	1,2 mg/m ²	2 mg	1 x 2 mg	10,4	10,4 x 2 mg
Prednison	<u>1.- 3. Zyklus</u> <u>Tag 1-7</u> 40 mg/m ² <u>Tag 8 – 14</u> 20 mg/m ²	<u>1.- 3. Zyklus</u> <u>Tag 1-7</u> 76 mg <u>Tag 8 – 14</u> 38 mg	1 x 50 mg 1 x 20 mg 1 x 10 mg bzw. 2 x 20 mg	93,8	<u>1. Jahr</u> 72,8 x 50 mg 114,8 x 20 mg 72,8 x 10 mg

⁸ Oken MM, Harrington DP, Abramson N et al., Comparison of melphalan and prednisone with vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone in the treatment of multiple myeloma. Cancer 1997; 79(8): 1561-1567.

<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/%28SICI%291097-0142%2819970415%2979%3A8%3C1561%3A%3AAID-CNCR18%3E3.0.CO%3B2-W>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsc hnitts- verbrauch nach Wirkstärke
	<u>ab 4. Zyklus</u> <u>Tag 1-7</u> 40 mg/m ²	<u>ab 4.</u> <u>Zyklus</u> <u>Tag 1-7</u> 76 mg			
<i>Melphalan</i>					
Melphalan	0,4 mg/kg	30,8 mg	1 x 50 mg	13,0	13,0 x 50 mg
<i>Doxorubicin</i>					
Doxorubicin ⁹	60 mg/m ² – 75 mg/m ²	114 mg – 142,5 mg	1 x 150 mg	6,0 – 9,0	6,0 x 150 mg - 9,0 x 150 mg
<i>Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison)⁸</i>					
Carmustin	20 mg/m ²	38 mg	1 x 100 mg	10,4	10,4 x 100 mg
Cyclophosphamid	400 mg/m ²	760 mg	1 x 1000 mg	10,4	10,4 x 1 000 mg
Melphalan	8 mg/m ²	15,2 mg	8 x 2 mg	41,6	332,8 x 2 mg
Vincristin ¹⁰	1,2 mg/m ²	2 mg	1 x 2 mg	10,4	10,4 x 2 mg
Prednison	<u>1.- 3. Zyklus</u> <u>Tag 1-7</u> 40 mg/m ² <u>Tag 8 – 14</u> 20 mg/m ² <u>ab 4. Zyklus</u> <u>Tag 1-7</u> 40 mg/m ²	<u>1.- 3.</u> <u>Zyklus</u> <u>Tag 1-7</u> 76 mg <u>Tag 8 – 14</u> 38 mg <u>ab 4.</u> <u>Zyklus</u> <u>Tag 1-7</u> 76 mg	1 x 50 mg 1 x 20 mg 1 x 10 mg bzw. 2 x 20 mg	93,8	<u>1. Jahr</u> 72,8 x 50 mg 114,8 x 20 mg 72,8 x 10 mg
<i>Vincristin</i>					
Vincristin ¹⁰	1,4 mg/m ²	2 mg	1 x 2 mg	52,1	52,1 x 2 mg
<i>Dexamethason Monotherapie</i>					
Dexamethason ⁵	40 mg	40 mg	5 x 8 mg	156,0	780,0 x 8 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	<u>1. Jahr:</u> 23,0	<u>1. Jahr:</u> 23 x 1 800 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg

⁹ Empfohlene maximale kumulative Dosis laut Fachinformation: 450 - 550 mg/m²

¹⁰ Die Einzeldosis sollte laut Fachinformation von Vincristin 2 mg nicht überschreiten

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsc hnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr:</u> 29,0	<u>1. Jahr:</u> 29 x 40 mg
<i>Prednisolon</i>					
Prednisolon	nicht bezifferbar				
<i>Prednison</i>					
Prednison	nicht bezifferbar				
<i>Best-Supportive-Care</i>					
Best-Supportive- Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selinexor 20 mg	20 FTA	10 954,09 €	2,00 €	1 066,80 €	9 885,29 €
Dexamethason 20 mg ¹¹	50 TAB	118,85 €	2,00 €	0,00 €	116,85 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	185,33 €	2,00 €	8,26 €	175,07 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin 20 mg	1 IFK	721,45 €	2,00 €	89,87 €	629,58 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin 50 mg	1 IFK	1 778,86 €	2,00 €	224,69 €	1 552,17 €
Dexamethason 20 mg ¹¹	20 TAB	54,05 €	2,00 €	0,00 €	52,05 €

¹¹ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Dexamethason 20 mg ¹¹	50 TAB	118,85 €	2,00 €	0,00 €	116,85 €
Carfilzomib 10 mg	1 PIF	196,99 €	2,00 €	17,63 €	177,36 €
Carfilzomib 30 mg	1 PIF	568,39 €	2,00 €	52,88 €	513,51 €
Carfilzomib 60 mg	1 PIF	1 125,50 €	2,00 €	105,75 €	1 017,75 €
Lenalidomid 25 mg	21 HKP	64,12 €	2,00 €	2,51 €	59,61 €
Dexamethason 40 mg ¹¹	50 TAB	188,00 €	2,00 €	0,00 €	186,00 €
Daratumumab 1800 mg	1 ILO	5 809,83 €	2,00 €	234,65 €	5 573,18 €
Dexamethason 20 mg ¹¹	10 TAB	32,38 €	2,00 €	0,00 €	30,38 €
Elotuzumab 400 mg	1 PIK	1 557,88 €	2,00 €	146,88 €	1 409,00 €
Dexamethason 8 mg ¹¹	100 TAB	123,37 €	2,00 €	8,87 €	112,50 €
Pomalidomid 4 mg ¹¹	21 HKP	9 061,45 €	2,00 €	886,12 €	8 173,33 €
Isatuximab 100 mg	1 IFK	368,71 €	2,00 €	33,92 €	332,79 €
Isatuximab 500 mg	1 IFK	1 790,14 €	2,00 €	169,62 €	1 618,52 €
Ixazomib 4 mg	3 HKP	6 431,26 €	2,00 €	624,00 €	5 805,26 €
Panobinostat 20 mg	6 HKP	4 656,37 €	2,00 €	450,23 €	4 204,14 €
Cyclophosphamid 1000 mg	6 PIJ	127,41 €	2,00 €	11,02 €	114,39 €
Melphalan 2 mg	50 FTA	56,20 €	2,00 €	4,26 €	49,94 €
Carmustin 100 mg	1 PLF	3 842,58 €	2,00 €	185,28 €	3 655,30 €
Prednison 50 mg ¹¹	50 TAB	68,02 €	2,00 €	4,49 €	61,53 €
Prednison 20 mg ¹¹	100 TAB	29,25 €	2,00 €	1,42 €	25,83 €
Prednison 10 mg ¹¹	100 TAB	21,19 €	2,00 €	0,78 €	18,41 €
Vincristin 2 mg	1 ILO	37,63 €	2,00 €	1,25 €	34,38 €
Melphalan 50 mg	1 TRS	52,29 €	2,00 €	3,89 €	46,40 €
Doxorubicin 150 mg ¹¹	1 ILO	418,32 €	2,00 €	0,00 €	416,32 €
Prednisolon	nicht bezifferbar				
Prednison	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TAB = Tabletten; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, IFK = Infusionslösungskonzentrat, FTA = Filmtabletten, PLF = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung, TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung ¹²	Behandlungstage pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
<i>Prämedikation¹³</i>					
Dexamethason 40 mg, oral	188,00 € ¹¹ 50 x 40 mg	186,00 € [2,00 €; 0,00 €]	3,72 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 85,56 €
Paracetamol ¹⁴ 500 - 1 000 mg, oral	3,47 € 20 x 500 mg	3,15 € [0,17 €; 0,15 €]	0,16 € -	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 3,62 € - 6,92 €
	3,32 € 10 x 1 000 mg	3,01 € [0,17 €; 0,14 €]	0,30 €		
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	23,67 € 5 x 4 mg	15,86 € [2,00 €; 5,81 €]	6,34 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 145,91 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
<i>Prämedikation¹³</i>					
Dexamethason 20 mg, oral	118,85 € ¹¹ 50 x 20 mg	116,85 € [2,00 €; 0,00 €]	2,34 €	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 49,08 €
Paracetamol ¹⁴ 500 – 1 000 mg, oral	3,47 € 20 x 500 mg	3,15 € [0,17 €; 0,15 €]	0,16 € -	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 3,31 € - 6,32 €
	3,32 € 10 x 1 000 mg	3,01 € [0,17 €; 0,14 €]	0,30 €		
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	23,67 € 5 x 4 mg	15,86 € [2,00 €; 5,81 €]	6,34 €	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 133,22 €

¹² Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag. Gerundetes Zwischenergebnis.

¹³ Laut Fachinformation zu Darzalex (Stand: Januar 2022)

¹⁴ Festbetrag. Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß § 12 Abs. 7 AM-RL (Angabe als Begleitmedikation in der Fachinformation des verschreibungspflichtigen Arzneimittels) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel- Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß §129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Prämedikation¹⁵					
Dexamethason 8 mg, i.v.	20,35 € ¹¹ 10 x 8 mg	17,63 € [2,00 €; 0,72 €]	1,76 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 52,89 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	23,67 € 5 x 4 mg	15,86 € [2,00 €; 5,81 €]	6,34 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 190,32 €
Famotidin 20 mg, oral	20,15 € ¹¹ 100 x 20 mg	17,45 € [2,00 €; 0,70 €]	0,17 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 5,24 €
Paracetamol ¹⁴ 500 – 1 000 mg, oral	3,47 € 20 x 500 mg	3,15 € [0,17 €; 0,15 €]	0,16 € -	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 4,73 € - 9,03 € -
	3,32 € 10 x 1 000 mg	3,01 € [0,17 €; 0,14 €]	0,30 €		
Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)					
Prämedikation					
Dexamethason 8 mg, i.v.	20,35 € ¹¹ 10 x 8 mg	17,63 € [2,00 €; 0,72 €]	1,76 €	<u>1. Jahr</u> 19	<u>1. Jahr</u> 33,50 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	23,67 € 5 x 4 mg	15,86 € [2,00 €; 5,81 €]	6,34 €	<u>1. Jahr</u> 19	<u>1. Jahr</u> 120,54 €
Famotidin 20 mg, oral	23,67 € 5 x 4 mg	15,86 € [2,00 €; 5,81 €]	6,34 €	<u>1. Jahr</u> 19	<u>1. Jahr</u> 3,32 €
Paracetamol ¹⁴ 500 – 1 000 mg, oral	3,47 € 20 x 500 mg	3,15 € [0,17 €; 0,15 €]	0,16 € -	<u>1. Jahr</u> 19	<u>1. Jahr</u> 2,99 € - 5,72 €
	3,32 € 10 x 1 000 mg	3,01 € [0,17 €; 0,14 €]	0,30 €		
Daratumumab Monotherapie					
Prämedikation¹³					
Methylprednisolon 60 mg – 100 mg, i.v.	21,31 € 3 x 32 mg	16,32 € [2,00 €; 2,99 €]	5,44 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 250,24 € - 500,48 €

¹⁵ Laut Fachinformation zu Empliciti (Stand: Februar 2022)

Postmedikation¹³					
Methylprednisolon 20 mg, oral	73,80 € ¹¹ 100 x 16 mg	66,86 € [2,00 €; 4,94 €]	0,93 €	<u>1. Jahr</u> 46	<u>1. Jahr</u> 42,66 €
	29,31 € ¹¹ 100 x 4 mg	25,88 € [2,00 €; 1,43 €]			
<i>Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>					
Prämedikation¹³					
Dexamethason 40 mg, oral	188,00 € ¹¹ 50 x 40 mg	186,00 € [2,00 €; 0,00 €]	3,72 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 85,56 €
Paracetamol ¹⁴ 500 - 1 000 mg, oral	3,47 € 20 x 500 mg	3,15 € [0,17 €; 0,15 €]	0,16 € -	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 3,62 € - 6,92 €
	3,32 € 10 x 1 000 mg	3,01 € [0,17 €; 0,14 €]	0,30 €		
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	23,67 € 5 x 4 mg	15,86 € [2,00 €; 5,81 €]	6,34 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 145,91 €

Bei einer Therapie mit Carfilzomib, Pomalidomid, Daratumumab und Lenalidomid sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich¹⁶. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Insgesamt fallen für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Carfilzomib Daratumumab Lenalidomid Pomalidomid	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823)	1	89,50 €	89,50 €

¹⁶ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011|_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Selinexor eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Oktober 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. März 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 27. September 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Selinexor beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. September 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Selinexor beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 22. Dezember 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Februar 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. März 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Oktober 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	29. März 2022	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Januar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Februar 2023 28. Februar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. März 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. März 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken