

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. 1 Vortherapie,
Kombination mit Bortezomib und 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 (Nexpvio) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	14
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	16
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	16
2.4	Therapiekosten	16
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Selinexor eingesetzt werden können.....	25
3.	Bürokratiekostenermittlung	26
4.	Verfahrensablauf	26

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. 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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 (Nexpovio) gemäß Fachinformation

Nexpovio ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.03.2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin
oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
oder
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
oder
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

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. Für das Anwendungsgebiet des rezidierten oder refraktären multiplen Myeloms sind unabhängig von der Therapielinie neben Selinexor Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen grundsätzlich 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 Therapie mit Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason 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:

- Ixazomib – Beschluss vom 21. April 2022
- Isatuximab – Beschluss vom 4. November 2021
- Daratumumab – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 3. Februar 2022 und vom 15. September 2022
- Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 15. Juli 2021
- Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016
- Pomalidomid – Beschluss vom 5. Dezember 2019

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellungen des G-BA beruhen, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

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.

Gemäß Zulassungsstatus und zugrundeliegender Evidenz wird für die Behandlung von Erwachsenen, welche bereits eine Vortherapie erhalten haben, vornehmlich auf die Wirkstoffe Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Lenalidomid, Elotuzumab und Daratumumab abgestellt.

Aufgrund von unterschiedlichen Toxizitätsprofilen, die therapierelevant sein können, wird den Zweifachkombinationen von Bortezomib und Lenalidomid weiterhin, d.h. auch nach der Einführung von neuen Behandlungsoptionen, ein entsprechender

² Derzeit in Deutschland nicht verfügbar

Stellenwert beigemessen. Eine Monotherapie mit Bortezomib wird aufgrund der bezüglich des Gesamtüberlebens nachgewiesenen Unterlegenheit in relevanten Leitlinien dagegen nicht mehr als Therapieoption empfohlen und wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Für Carfilzomib wurde in den Nutzenbewertungen mit Beschluss vom 15. Februar 2018 jeweils ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen sowohl für die Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid plus Dexamethason als auch für die Zweifachkombination mit Dexamethason gegenüber Bortezomib plus Dexamethason festgestellt. Beide Kombinationstherapien werden als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

In der Nutzenbewertung zu Daratumumab wurde mit Beschluss vom 15. September 2022 für die Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid + Dexamethason und für die Kombinationstherapie mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason ein Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen. Auch diese beiden Kombinationstherapien werden als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

Für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde mit Beschluss vom 1. Dezember 2016 für Patientinnen und Patienten nach mindestens einer vorangegangenen Therapie gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Diese Kombination wird ebenfalls als eine gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Demgegenüber ist ein Zusatznutzen für Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason gegenüber Carfilzomib und Dexamethason für Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie nicht belegt (Beschluss vom 15. Juli 2021).

Pomalidomid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert bei Patientinnen und Patienten mit mindestens einer vorangegangenen Therapie, darunter Lenalidomid. In der entsprechenden Nutzenbewertung mit Beschluss vom 5. Dezember 2019 konnte zu dieser Kombination bei den benannten Patientinnen und Patienten kein Zusatznutzen im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason festgestellt werden.

Für die Kombinationstherapie Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason wurde mit Beschluss vom 4. November 2021 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der Kombinationstherapie Carfilzomib + Dexamethason nicht belegt ist, da sich keine relevanten Unterschiede in patientenrelevanten Endpunkten zeigten.

In der Nutzenbewertung von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde für Patientinnen und Patienten nach mindestens einer Vortherapie mit Beschluss des G-BA vom 21. April 2022 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason festgestellt. Die wissenschaftliche Datengrundlage ließ eine Quantifizierung nicht zu.

Die Kombinationstherapie aus Daratumumab mit Pomalidomid und Dexamethason wurde im Juni 2021 für Erwachsene sowohl nach einer Vortherapie als auch nach mind. zwei Vortherapien und mit Krankheitsprogression während oder nach der letzten Therapie zugelassen. Mit Beschluss vom 3. Februar 2022 wurde vom G-BA für

Patientinnen und Patienten nach einer Vortherapie ebenfalls kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

Demnach werden die Kombinationstherapien Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason, Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason, Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason, Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason sowie Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason jeweils nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

Entsprechend ihres Zulassungsstatus und der vorliegenden Evidenz sind Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason sowie auch Melphalan Flufenamid in Kombination mit Dexamethason und die Monotherapien mit Daratumumab, Belantamab-Mafodotin, Idecabtagen Vicleucel sowie Ciltacabtagene Autoleucel erst nach mindestens zwei oder mehr vorausgegangenen Therapien angezeigt, womit ein relevanter Unterschied bezüglich der Behandlungssituation gegenüber Personen, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, besteht. Die genannten Therapieoptionen werden daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Entsprechend der Empfehlungen aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus stellen für Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, die folgenden Kombinationen gleichermaßen zweckmäßigen Vergleichstherapien dar:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.

Bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die besondere Situation der refraktären Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen.

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.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Selinexor wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie BOSTON zugrunde. In der Studie wird Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib und Dexamethason verglichen.

Eingeschlossen wurden Erwachsene mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplem Myelom mit 1 bis 3 Vortherapien. Insgesamt 402 Patientinnen und Patienten wurden in die beiden Behandlungsarme randomisiert (Prüfarm: N = 195, Kontrollarm: N = 207). Die Stratifizierung erfolgte nach den überarbeiteten Internationalen Staging Systems (R-ISS) bei Screening (I/II vs. III), der Anzahl vorangegangener Therapielinien (1 vs. > 1) und einer vorangegangenen Behandlung mit einem Proteasom-Inhibitor (Nein vs. Ja).

Die Patientinnen und Patienten sollten einen Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 - 2 aufweisen, wobei der Großteil der Patientinnen und Patienten einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufwies. Die Patientinnen und Patienten durften eine Bortezomib-Therapie in der Vergangenheit nicht aufgrund einer Toxizität (CTCAE-Grad \geq 3) abgebrochen haben. Zudem mussten vor Beginn mit der Studienmedikation mindestens 6 Monate seit der letzten Bortezomib-Therapie vergangen sein. Etwa 70 % der Studienpopulation (69 % im Interventionsarm, 70% im Kontrollarm) wurde zuvor bereits mit Bortezomib behandelt. Bei 9 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm sowie 14 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm bestand dabei eine Refraktarität gegenüber der vorherigen Bortezomib-Therapie.

Die Patientinnen und Patienten der Studie BOSTON wurden bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, dem Rückzug der Einverständniserklärung, Tod oder bis zum Studienende behandelt.

Die Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason in 5-Wochen-Zyklen entsprach weitestgehend den Vorgaben der Fachinformation von Selinexor.

Die Behandlung im Kontrollarm mit Bortezomib in Kombination mit Dexamethason erfolgte für 8 Zyklen gemäß Fachinformation. Im Anschluss wurden die Patientinnen und Patienten im 5-Wochen-Zyklus weiterbehandelt.

Die Studie BOSTON startete im Juni 2017 und ist seit Juni 2022 beendet. Sie wurde an 123 Zentren in 21 Ländern in Europa, Nordamerika, Asien und Australien durchgeführt, wobei der Großteil der Patientinnen und Patienten europäischer Abstammung (83 % im Prüfarm, 80 % im Kontrollarm) waren.

Im Dossier liegen insgesamt drei Datenschnitte vor:

- Datenschnitt vom 15. Februar 2021 mit Daten zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Anforderung durch CHMP)
- Datenschnitt vom 22. März 2022 mit Daten zur Mortalität (Anforderung durch CHMP)
- Datenschnitt vom 5. Juni 2022 mit Daten zu Nebenwirkungen (Erhebung aufgrund des Studienendes)

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer dar, dass zu diesen Datenschnitten jeweils ausschließlich die bereits im Dossier vorgelegten Endpunkte erhoben wurden. Vor diesem Hintergrund werden für die vorliegende Bewertung Daten zur Mortalität aus dem Datenschnitt vom 22. März 2022, Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus dem Datenschnitt vom 15. Februar 2021 sowie Daten zu den Nebenwirkungen aus dem Datenschnitt vom 5. Juli 2022 herangezogen.

Zum Kontrollarm der Studie BOSTON

Die Behandlung im Kontrollarm mit Bortezomib in Kombination mit Dexamethason entsprach nicht für alle Patientinnen und Patienten den Vorgaben der Fachinformation von Bortezomib. Gemäß Fachinformation ist Bortezomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit progressivem, multiplem Myelom indiziert, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. Die Behandlung soll demnach für 4 Zyklen erfolgen, bei Ansprechen oder dem Erreichen einer stabilen Erkrankung kann die Kombination für maximal 4 weitere Zyklen gegeben werden.

Eine vorherige Stammzelltransplantation oder die Nichteignung einer Stammzelltransplantation war kein Einschlusskriterium der Studie BOSTON. Etwa 35 % der Patientinnen und Patienten in der Studie waren mit einer Stammzelltransplantation vortherapiert. Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer diesbezüglich keine detaillierten Angaben vor. Auch legte der pharmazeutische Unternehmer keine detaillierten Angaben hinsichtlich einer Nicht-Eignung für eine Stammzelltransplantation vor. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer Charakteristika der Patientinnen und Patienten mit und ohne Stammzelltransplantation nach, welche sich auf den Beginn der Studie BOSTON beziehen und daher nicht geeignet sind, die potenzielle Eignung für eine Stammzelltherapie in einer früheren Therapielinie einzuschätzen.

Zudem konnten die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm der Studie BOSTON für mehr als 8 Zyklen behandelt werden. Im Dossier lagen keine Informationen darüber vor, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten ist, die mehr als 8 Zyklen Bortezomib + Dexamethason erhalten haben. Diese Daten hat der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereicht. Der Anteil an Patientinnen und Patienten, die mit über 8 Zyklen einer Bortezomib-haltigen Therapie behandelt wurden, lag im Vergleichsarm der Studie BOSTON höher als im Interventionsarm (65 % vs. 39 %). Allerdings umfasste der Vergleichsarm auch Patientinnen und Patienten, die als Folgetherapie im Rahmen eines Treatments Switchings (Wechsel der Patientinnen und Patienten vom Vergleichsarm in den Interventionsarm) Bortezomib erhalten haben (34 %).

In der deutschen S3-Leitlinie³ wird eine Re-Therapie von Bortezomib für Patientinnen und Patienten empfohlen, bei denen nach Beendigung der vorausgegangenen Therapie für mindestens 12 Monate eine partielle Remission (PR), sehr gute PR oder komplette Remission (CR) anhielt sowie eine gute Verträglichkeit der vorherigen Therapie vorlag. Dagegen wird bei einem kurzen progressionsfreien Überleben bzw. bei einem unter laufender (Erhaltungs-) Therapie entstehenden Rezidiv eine Umstellung des Therapieregimes in der S3-Leitlinie empfohlen. Auch die klinischen Experten empfehlen im Rahmen des

³ Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom [online]. 2022 [Zugriff: 21.02.2023]

Stellungnahmeverfahrens bei Re-Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor (PI) eher eine Re-Therapie mit einem alternativen PI, bei Vorbehandlung mit Bortezomib vor allem Carfilzomib.

Den vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Daten ist zu entnehmen, dass im Vergleichsarm aufgrund des Treatment Switching überwiegend die Kombinationstherapie aus Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason als Bortezomib-haltige Folgetherapie eingesetzt wurde, während die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm überwiegend Bortezomib-freie Folgetherapien erhielten.

Das in der Studie BOSTON erlaubte Treatment Switching fand entsprechend der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in allen untersuchten Subgruppen (nach Geschlecht, Alter und R-ISS) bereits zu einem frühen Zeitpunkt statt, sodass die Interpretierbarkeit der vorgelegten Ergebnisse erschwert ist.

Insbesondere aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten, die auf eine Selinexor-haltige Therapie wechselten, sowie aufgrund des frühen Zeitpunktes des Behandlungswechsels sind die Ergebnisse der Studie BOSTON als erheblich verzerrt anzusehen. Die klinischen Experten begründen das aus ihrer Sicht hohe Verzerrungspotential im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens weiterhin damit, dass für einen Großteil der in die Studie BOSTON eingeschlossenen Patientinnen und Patienten auch aufgrund einer Bortezomib-Vorthherapie, das im Kontrollarm eingesetzte und weitgehend nicht fachinformationskonform verabreichte Regime aus Bortezomib und Dexamethason aus den zuvor genannten Gründen, nicht geeignet war.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie BOSTON ist das Gesamtüberleben definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason.

Für das Gesamtüberleben lässt sich somit kein Vor- oder Nachteil von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason feststellen. Das Ergebnis zu diesem Endpunkt ist aufgrund der obenstehend genannten Gründe als erheblich verzerrt anzusehen.

Zudem geht aus den Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für den Endpunkt Gesamtüberleben eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) hervor: Für ältere Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib und Dexamethason, während für jüngere Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter negativer Effekt vorliegt. Diese Effektmodifikation zeigt sich nicht in weiteren patientenrelevanten Endpunkten.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie BOSTON dar. Es ist operationalisiert als erstes Auftreten einer partiellen disease (PD) im Zeitraum ab der Randomisierung oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was früher eintrat. Die PD wurde zentral durch ein IRC entsprechend den IMWG-Response-Kriterien bestimmt.

Unter Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist das PFS im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason statistisch signifikant verlängert.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Response-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Für die Interpretation des Ergebnisses zum PFS sind Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine auf laborparametrischen, bildgebenden und hämatologischen Befunden basierende Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird. Aus der Studie BOSTON liegen jedoch keine bewertbaren Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Somit lässt sich nicht beurteilen, ob das verlängerte PFS mit einem Vorteil hinsichtlich dieser Endpunkte verbunden ist.

Zudem zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt auf das Gesamtüberleben, womit sich der Effekt auf das PFS auf Basis dieser Daten nicht in eine Verbesserung im Gesamtüberleben umsetzt.

Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie BOSTON mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CIPN20 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite für die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung vor. Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der stetigen Daten über die wöchentliche Änderungsrate mittels eines Linear Mixed Effect Modells vor, bei dem eine lineare Anpassung vorgenommen wird. Bei diesem Modell können somit auch unterschiedliche Erhebungszeitpunkte berücksichtigt werden.

Grundsätzlich können beide Operationalisierungen geeignet sein, Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen. Im vorliegenden Fall sind jedoch beide Auswertungsmethoden aufgrund der sehr unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte sowie einer stark unterschiedlichen Anzahl an Erhebungen zwischen den beiden Studienarmen nicht geeignet.

Im Interventionsarm erfolgt die Erhebung am 1. Tag eines jeden 5-Wochen Zyklus. Im Kontrollarm erfolgt die Erhebung am 1. Tag eines jeden 3-Wochen-Zyklus, bzw. ab dem 9. Zyklus am 1. Tag eines jeden 5-Wochen-Zyklus. Somit ergeben sich bis Woche 21 lediglich 4 Erhebungszeitpunkte im Interventionsarm, aber 7 Erhebungszeitpunkte im Kontrollarm, was zu Verzerrungen führen kann.

Vor diesem Hintergrund wären zur Ableitung eines Zusatznutzens zusätzliche Analysen mit gleicher Anzahl an Erhebungen in beiden Studienarmen erforderlich gewesen, die der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren jedoch nicht vorgelegt hat.

Die vorgelegten Ergebnisse für die Endpunkte Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-CIPN20 sind somit nicht bewertbar.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wird in der Studie BOSTON mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen operationalisiert als die Zeit bis zur 1. Verschlechterung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite vor. Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der stetigen Daten über die wöchentliche Änderungsrate mittels eines Linear Mixed Effect Modells vor, bei dem eine lineare Anpassung vorgenommen wird. Bei diesem Modell können somit auch unterschiedliche Erhebungszeitpunkte berücksichtigt werden.

Unter Berücksichtigung der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ zu den unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten in den beiden Studienarmen sind die Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunktkategorie Morbidität liegen keine geeigneten Daten vor.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie BOSTON mittels EORTC QLQ-C30 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite für die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung vor. Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der stetigen Daten über die wöchentliche Änderungsrate mittels eines Linear Mixed Effect Modells vor, bei dem eine lineare Anpassung vorgenommen wird. Bei diesem Modell können somit auch unterschiedliche Erhebungszeitpunkte berücksichtigt werden.

Unter Berücksichtigung der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ zu den unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten in den beiden Studienarmen sind die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen somit keine bewertbaren Daten vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmern traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE) und Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUE sowie schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UE

Für die spezifischen UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs) und Katarakt (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.

Für die Endpunkte Herzerkrankungen (UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Selinexor + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason.

Hinsichtlich des spezifischen UE periphere Neuropathien liegt eine diskrepante Operationalisierung im Dossier im Vergleich zum Studienbericht vor. Im Studienbericht wurden die peripheren Neuropathien durch ein Synonym Recoded Preferred Term operationalisiert, während im Dossier eine Codierung über Dictionary-Derived Terms erfolgte. Eine Begründung für die Abweichung vom präspezifizierten Vorgehen wurde nicht vorgelegt. Auch im Stellungnahmeverfahren konnten diese Unklarheiten nicht ausgeräumt werden. Die Ergebnisse zum spezifischen UE periphere Neuropathien werden daher als nicht interpretierbar eingeschätzt.

In der Gesamtschau der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile bei den Endpunkten SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie bei spezifischen UE für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib und Dexamethason. Diese Nachteile werden als für die Patienten bedeutsam angesehen. Beim Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich dagegen kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bei Erwachsene mit multipltem Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, liegen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie BOSTON Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der abgeschlossenen Studie wird Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason verglichen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das Ergebnis zu diesem Endpunkt ist als erheblich verzerrt anzusehen.

Dem liegt insbesondere ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten im Kontrollarm der Studie mit einem Behandlungswechsel auf eine Selinexor-haltige Therapie zu einem frühen Zeitpunkt zugrunde. Zudem bestehen Zweifel daran, inwieweit das angewandte Bortezomib-haltige Therapieregime in der vorliegenden Therapiesituation, in der ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten bereits eine Bortezomib-Vorthherapie erhalten hat, geeignet war.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität liegen keine geeigneten Daten vor. Die Daten zu den patientenberichteten Endpunkten in den Kategorien Morbidität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CIPN20 und EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sind aufgrund der sehr unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte sowie einer stark unterschiedlichen Anzahl an Erhebungen zwischen den beiden Studienarmen nicht bewertbar.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede in den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie bei spezifischen UE zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil der Intervention. Dagegen liegen keine Unterschiede bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE zwischen den Behandlungsarmen vor.

In der Gesamtbetrachtung aller Ergebnisse liegen ausschließlich Nachteile für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason vor, die in der Zunahme von Nebenwirkungen bestehen.

Diese Nachteile weisen unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz jedoch nicht ein Ausmaß auf, das in der Gesamtbewertung aller Endpunkte einen geringeren Nutzen rechtfertigen würde.

Insgesamt ist für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben ein Zusatznutzen nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

Nexpovio ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden folgende Kombinationstherapien bestimmt:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin
- oder*
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
- oder*
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Für den Nachweis des Zusatznutzens wurden Ergebnisse aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie BOSTON zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vorgelegt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das Ergebnis zu diesem Endpunkt ist als erheblich verzerrt anzusehen.

Dem liegt insbesondere ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten im Kontrollarm der Studie mit einem Behandlungswechsel auf eine Selinexor-haltige Therapie zu einem frühen Zeitpunkt zugrunde. Zudem bestehen Zweifel daran, inwieweit das angewandte Bortezomib-haltige Therapieregime in der vorliegenden Therapiesituation, in der ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten bereits eine Bortezomib-Vorthherapie erhalten hat, geeignet war.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität liegen keine geeigneten Daten vor. Die Daten zu den patientenberichteten Endpunkten in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität sind aufgrund sehr unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte sowie einer stark unterschiedlichen Anzahl an Erhebungen zwischen den beiden Studienarmen nicht bewertbar.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile bei den SUE und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie bei spezifischen UE. Dagegen liegen keine Unterschiede bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE zwischen den Behandlungsarmen vor.

In der Gesamtbetrachtung aller Ergebnisse liegen ausschließlich Nachteile für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason vor, die in der Zunahme von Nebenwirkungen bestehen.

Diese Nachteile weisen unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz jedoch nicht ein Ausmaß auf, das in der Gesamtbewertung aller Endpunkte einen geringeren Nutzen rechtfertigen würde.

Insgesamt ist für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben ein Zusatznutzen nicht belegt.

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

Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

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

Dem Beschluss wird die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem letzten Beschluss zum Multiplen Myelom nach mindestens einer Therapie (Daratumumab (15. September 2022)) zugrunde gelegt. Die Zahlen lagen bereits bei weiteren Beschlüssen zum Multiplen Myelom nach mindestens einer Therapie zugrunde (Beschlüsse zu Ixazomib vom 21. April 2022, Carfilzomib vom 15. Juli 2021, 15. Februar 2018; Erstbeschluss zu Daratumumab vom 15. Februar 2018 und Beschluss zu Elotuzumab vom 1. Dezember 2016). Eine Aktualisierung der Datengrundlage insbesondere im Hinblick auf die veränderte Therapiesituation wird als erforderlich angesehen.

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: 6. Februar 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/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

Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

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.

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Selinexor in Kombination mit Dexamethason und Bortezomib</i>				
Selinexor	Tag 1, 8, 15, 22, 29 35 - Tage Zyklus	10,4	5	52,0
Dexamethason	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23, 29, 30 35 Tage Zyklus	10,4	10	104,0
Bortezomib	Tag 1, 8, 15, 22 35 - Tage Zyklus	10,4	4	41,6
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
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>ab Woche 25:</u> 1 x alle 28 Tage	<u>1. Jahr:</u> 23,0	1	<u>1. Jahr</u> 23,0
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 ⁴
<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 ⁴
<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

⁴ 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	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
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
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

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)⁵.

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
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>					
<i>Selinexor in Kombination mit Dexamethason und Bortezomib</i>					
Selinexor	100 mg	100 mg	5 x 20 mg	52,0	260,0 x 20 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	104,0	104,0 x 20 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,47 mg	1 x 2,5 mg	41,6	41,6 x 2,5 mg

⁵ 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
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<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 x 2,5 mg - 32 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	32,0 – 64,0	32 x 20 mg – 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	1. Zyklus Tag 1, 2 38 mg	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg	<u>1. Jahr</u> 76,0	<u>1. Jahr</u> 2 x 10 mg + 2 x 30 mg + 74 x 60 mg
	<u>danach</u> 27 mg/m ²	<u>danach</u> 51,3 mg	<u>danach</u> 1 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
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 20 mg/m ²	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 38 mg	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg	78,0	<u>1. Jahr</u> 154 x 10 mg + 78 x 30 mg + 76 x 60 mg
	<u>danach</u> 56 mg/m ²	<u>danach</u> 106,4 mg	<u>danach</u> 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<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>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</u> <u>Tag 1, 8, 15,</u> <u>22</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1, 15</u> 28 mg <u>Tag 8, 22</u> 40 mg	<u>1.- 2.</u> <u>Zyklus</u> <u>Tag 1, 8,</u> <u>15, 22</u> 28 mg <u>ab 3.</u> <u>Zyklus</u> <u>Tag 1, 15</u> 28 mg <u>Tag 8, 22</u> 40 mg	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
<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

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	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selinexor 20 mg	20 FTA	10 954,09 €	2,00 €	1 066,80 €	9 885,29 €
Dexamethason 20 mg ⁶	50 TAB	118,85 €	2,00 €	0,00 €	116,85 €
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	185,33 €	2,00 €	8,26 €	175,07 €
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 ⁶	20 TAB	54,05 €	2,00 €	0,00 €	52,05 €
Dexamethason 20 mg ⁶	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 ⁶	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 ⁶	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 ⁶ <small>Fehler! Textmarke nicht definiert.</small>	100 TAB	123,37 €	2,00 €	8,87 €	112,50 €
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					

Stand Lauer-Steuer: 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.

⁶ Festbetrag

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 ⁷	Behandlungstage pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
<i>Prämedikation⁸</i>					
Dexamethason 40 mg, oral	188,00 € ⁶ 50 x 40 mg	186,00 € [2,00 €; 0,00 €]	3,72 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 85,56 €
Paracetamol ⁹ 500 - 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>Prämedikation⁸</i>					
Dexamethason 20 mg, oral	118,85 € ⁶ 50 x 20 mg	116,85 € [2,00 €; 0,00 €]	2,34 €	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 49,08 €
Paracetamol ⁹ 500 – 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 €		

⁷ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag. Gerundetes Zwischenergebnis.

⁸ Laut Fachinformation zu Darzalex (Stand: Januar 2022)

⁹ 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.

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung ⁷	Behandlungstage pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Prämedikation¹⁰					
Dexamethason 8 mg, i.v.	20,35 € ⁶ 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 € ⁶ 100 x 20 mg	17,45 € [2,00 €; 0,70 €]	0,17 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 5,24 €
Paracetamol ⁹ 500 – 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 €		

Bei einer Therapie mit Carfilzomib, 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 erforderlich¹¹. 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.

¹⁰ Laut Fachinformation zu Empliciti (Stand: Februar 2022)

¹¹ 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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Carfilzomib Daratumumab Lenalidomid	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 €

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.

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 23. 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.

Mit Schreiben vom 7. Februar 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 24. Februar 2023 übermittelt.

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
AG § 35a	31. Januar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2023 7. Februar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
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