

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)

Melphalanflufenamid (Multiples Myelom (nach mind. 3
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 Melphalanflufenamid (Pepaxti) 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	13
2.4	Therapiekosten.....	13
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Melphalanflufenamid eingesetzt werden können	33
3.	Bürokratiekostenermittlung	33
4.	Verfahrensablauf	33

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 Melphalanflufenamid 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 30. 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 Melphalanflufenamid 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(n) 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 Melphalanflufenamid 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 Melphalanflufenamid (Pepaxti) gemäß Fachinformation

Pepaxti ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom angezeigt, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Mittel und einem monoklonalen CD38-Antikörper refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen.

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

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit multiplem Myelom, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Mittel und einem monoklonalen CD38-Antikörper refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben; Zeit bis zur Progression mindestens drei Jahre bei Personen mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Bortezomib Monotherapie
- Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin

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

- Bortezomib + Dexamethason
- Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason
- Carfilzomib + Dexamethason
- Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason
- Daratumumab Monotherapie (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason
- Lenalidomid + Dexamethason
- Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- 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 Melphalanflufenamid folgende Wirkstoffe zugelassen:

Belantamab Mafodotin, Bortezomib, Carfilzomib, Carmustin, Ciltacabtagene Autoleucel, Cyclophosphamid, Daratumumab, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Elotuzumab, Idecabtagen vicleucel, Isatuximab, Ixazomib, Lenalidomid, Melphalan, Panobinostat, Pomalidomid, Prednisolon, Prednison, Selinexor, 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 21. April 2022
- 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

² Derzeit in Deutschland nicht verfügbar.

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 drei 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, 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 Triplett-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 Triplett-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 drei 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 können immunmodulierende Substanzen oder Proteasom-Inhibitoren in späteren Linien erneut eingesetzt werden, wobei präferenziell ein anderes Präparat dieser Substanzklassen 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.

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). 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. Die genannten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen kommen für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Belantamab-Mafodotin als Monotherapie ist entsprechend seines Zulassungsstatus und der vorliegenden Evidenz erst nach mindestens vier vorausgegangenen Therapien angezeigt, womit ein relevanter Unterschied bezüglich der Behandlungssituation gegenüber Personen, die mindestens drei Vortherapien erhalten haben, besteht. Belantamab-Mafodotin wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Bei dem Wirkstoff Selinexor handelt es sich um eine neue Behandlungsoption für die Therapiesituation nach mindestens einer Vortherapie (Kombination mit Bortezomib und Dexamethason) sowie mindestens vier Vortherapien (Kombination mit Dexamethason). Der Wirkstoff wurde am 26.03.2021 zugelassen und ist erst seit kurzer Zeit in Deutschland verfügbar. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Selinexor 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 von:

- Bortezomib Monotherapie

- Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Bortezomib + Dexamethason
- Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason
- Carfilzomib + Dexamethason
- Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason
- Daratumumab Monotherapie (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason
- Lenalidomid + Dexamethason
- Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- 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 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 vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren ging zudem hervor, dass in der vorliegenden Therapiesituation im klinischen Alltag häufig die Erweiterung der Kombinationstherapie Pomalidomid + Dexamethason um einen weiteren Kombinationspartner im Sinne einer Triplet-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 für die Patientengruppe der 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 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 Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Datenbasis

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie OCEAN vorgelegt. Ergänzend hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie HORIZON vorgelegt.

Studie OCEAN

In der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase III-Studie OCEAN wurde die Behandlung mit Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason gegenüber der Kombinationstherapie aus Pomalidomid und Dexamethason (Pd) verglichen. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem, refraktärem multiplen Myelom eingeschlossen, welche zuvor zwei bis vier vorherige Therapielinien erhalten hatten, darunter

sowohl Lenalidomid als auch einen Proteasom-Inhibitor. Dabei mussten sie entweder refraktär oder rezidiert und refraktär gegenüber der letzten Therapielinie und gegenüber Lenalidomid innerhalb der letzten 18 Monate vor Randomisierung sein und eine Krankheitsprogression während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit primär refraktärer Erkrankung und solche, die schon eine Vorbehandlung mit Pomalidomid erhalten hatten.

Es wurden insgesamt 495 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme der Studie randomisiert (N = 246 Melphalanflufenamid; N = 249 Pd). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Alter (≥ 75 Jahre vs. < 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 vs. 3 bis 4) sowie International Staging System (ISS)-Stadium (I vs. \geq II).

Die Behandlung erfolgte in beiden Armen bis zum Eintritt eines Abbruchsgrunds wie z.B. Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einverständniserklärung.

OCEAN wird an 108 Studienzentren in Europa, Nordamerika und Asien durchgeführt. Die Studie startete im Juni 2017 und ist derzeit noch laufend.

Im Dossier zur Nutzenbewertung wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine auf die Zielpopulation von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason zugeschnittene Teilpopulation der Studie OCEAN vorgelegt. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass die Einschlusskriterien der Studie OCEAN bezüglich der Vortherapien der Patientinnen und Patienten teilweise weiter bzw. enger gefasst sind als es die Vorgaben zur Anwendung von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason oder von Pd laut Fachinformation vorsehen. Die vorgelegte Teilpopulation umfasst nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Mittel und einem monoklonalen CD38-Antikörper refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patientinnen und Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen. Die vorgelegte Teilpopulation umfasst insgesamt 22 Patientinnen und Patienten (12 im Interventionsarm; 10 im Vergleichsarm).

Für die Nutzenbewertung wurde zu der beschriebenen Teilpopulation der Studie OCEAN der Datenschnitt vom 03.02.2021 vorgelegt, welcher die finale Analyse zum Endpunkt PFS und den finalen Datenschnitt der Studie darstellt.

Zudem wurden für den Endpunkt Gesamtüberleben zusätzlich Analysen zu einem Follow-Up vom 03.02.2022 vorgelegt, welche sich jedoch nicht auf die für die Nutzenbewertung zugeschnittene Teilpopulation beziehen. Die genannte Analyse war laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers auf Nachfrage der EMA angefertigt worden.

Studie HORIZON

In die einarmige, offene Phase II-Studie HORIZON zur Behandlung mit Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason wurden Patientinnen und Patienten mit rezidiertem, refraktärem multiplen Myelom eingeschlossen, welche mindestens zwei vorherige Therapielinien erhalten hatten, darunter ein immunmodulatorisches Mittel und ein Proteasom-Inhibitor. Dabei mussten sie refraktär gegenüber Pomalidomid und / oder einem monoklonalen CD38-Antikörper gewesen sein.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten vor, welche dreifach refraktär oder intolerant

gegenüber mindestens einem immunmodulatorischen Mittel, einem Proteasom-Inhibitor und einem monoklonalen CD38-Antikörper waren.

Bewertung

Zur Relevanz der Studie OCEAN

In der Studie OCEAN erhielten alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein einheitliches Therapieregime aus Pd. Demgegenüber wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung eine patientenindividuelle Therapie bestimmt, die eine Auswahl aus einer Reihe verschiedener Therapieregime unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens im Sinne einer Multi-Komparator-Studie vorsieht. Laut Dossierbewertung des IQWiG wurden die vorgelegten Daten zur Studie OCEAN vor diesem Hintergrund nicht als geeignet für die Nutzenbewertung eingeschätzt.

Unbenommen der Frage, inwieweit der Komparator Pomalidomid + Dexamethason für einen Teil der Patientinnen und Patienten infrage gekommen wäre, verweist der G-BA darauf, dass sich gemäß Dossierbewertung des IQWiG in den vorgelegten Ergebnissen der zugeschnittenen Teilpopulation der Studie OCEAN weder Vor- noch Nachteile für Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason zeigten. Die Patientenzahl in der vorgelegten Teilpopulation weist daneben eine geringe Größe auf, da sie von den insgesamt in OCEAN eingeschlossenen 495 Patientinnen und Patienten lediglich 22 Patientinnen und Patienten umfasst.

Vor diesem Hintergrund sind die vorgelegten Ergebnisse aus der Studie OCEAN für den Nachweis eines Zusatznutzens von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen der vorliegenden Bewertung nicht geeignet.

Zur Relevanz der Studie HORIZON

Da aufgrund des fehlenden Vergleichsarms in der Studie HORIZON keine Aussagen zum Zusatznutzen von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden können, werden die vorgelegten Ergebnisse der Studie HORIZON für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

Fazit

Es liegen daher keine geeigneten Daten für den Nachweis eines Zusatznutzens von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

Melphalanflufenamid ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom angezeigt, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Mittel und einem monoklonalen CD38-Antikörper refraktär ist und

die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen.

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.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse einer auf die Zielpopulation von Melphalanflufenamid zugeschnittenen Teilpopulation der Studie OCEAN von 22 Patient:innen vor, einer offenen, kontrollierten Phase III-Studie, in der Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason (Md) gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Pd) verglichen wird. Ergänzend legt er die Ergebnisse einer Teilpopulation der einarmigen, offenen Phase II-Studie HORIZON vor.

In der Studie OCEAN erhielten alle Patient:innen im Vergleichsarm ein einheitliches Therapieregime aus Pd. Demgegenüber wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie bestimmt, die eine Auswahl aus einer Reihe verschiedener Therapieregime unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens im Sinne einer Multi-Komparator-Studie vorsieht. Unbenommen der Frage, inwieweit der Komparator Pd für einen Teil der Patient:innen infrage gekommen wäre, verweist der G-BA darauf, dass sich in den vorgelegten Ergebnissen der zugeschnittenen Teilpopulation weder Vor- noch Nachteile für Md zeigten. Die Patientenzahl in der vorgelegten Teilpopulation weist daneben eine geringe Größe von lediglich 22 Patient:innen von insgesamt 495 auf. Die vorgelegten Ergebnisse aus der Studie OCEAN sind für den Nachweis eines Zusatznutzens von Md im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Aufgrund des fehlenden Vergleichsarms werden die Ergebnisse der Studie HORIZON für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

Da somit keine geeigneten Daten für den Nachweis eines Zusatznutzens von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason nicht belegt.

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).

Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zur Nutzenbewertung vorgelegten Angaben ist insgesamt von einer Überschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten auszugehen. Dem liegt insbesondere zugrunde, dass in der Berechnung eine Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten, die ein Fortschreiten der Erkrankung zeigen, fehlt. Weiter trifft der pharmazeutische Unternehmer die implizite Annahme, dass die Erkrankung derjenigen Patientinnen und Patienten refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Mittel und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist,

welche jeweils mindestens eine Verschreibung dieser Substanzklassen erhalten haben. Dadurch ergibt sich ebenfalls eine Überschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.

Dem Beschluss wird vor diesem Hintergrund die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem letzten Beschluss zum Multiplen Myelom nach mindestens drei Therapielinien (Idecabtagen vicleucel (16. Juni 2022)) zugrunde gelegt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich die entsprechenden Angaben auf eine geringfügig abweichende Indikation beziehen. Die jeweiligen Anwendungsgebiete unterscheiden sich hinsichtlich der bei Melphalanflufenamid vorliegenden erforderlichen Refraktärität der Erkrankung gegenüber bestimmten Wirkstoffklassen und weiteren Eingrenzung der Patientinnen und Patienten mit vorangegangener autologer SZT ohne Progression innerhalb von 3 Jahren nach Transplantation. Trotz des entsprechend enger gefassten Anwendungsgebiets von Melphalanflufenamid liegen die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zur Nutzenbewertung vorgelegten Zahlen oberhalb der Zahlen aus dem Beschluss zu Idecabtagen vicleucel. Somit werden Letztere als bessere Schätzung angenommen und dem vorliegenden Beschluss zugrunde gelegt. Bezüglich dieser zugrunde gelegten Zahlen wird angemerkt, dass sie im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein Wert im Bereich einer maximalen Größenordnung anzusehen sind.

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 Pepaxti (Wirkstoff: Melphalanflufenamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Dezember 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Melphalanflufenamid soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit multiplem 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.³

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason</i>				

³ 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	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Melphalanflufenamid	Kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28 - Tage Zyklus	13,0	4	52,0
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
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

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>Daratumumab Monotherapie (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</i>				
Daratumumab	<u>Woche 1 - 8</u>	<u>1. Jahr:</u>	1	<u>1. Jahr</u>

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	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	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	23,0		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 28-Tage Zyklus	13,0	21	273,0
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	13,0	21	273,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	28-Tage-Zyklus			
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 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	3	39,0
Lenalidomid	Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 eines 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
<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	8,0 – 16,0	<u>1. – 8. Zyklus:</u> 8 <u>9. - 16. Zyklus:</u>	64,0 – 96,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	<u>9. - 16. Zyklus</u> Tag 1, 2, 8, 9 21 - Tage Zyklus		4	
<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
<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) ⁶</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>	10,4	<u>1.- 3. Zyklus</u> 14 <u>ab 4. Zyklus</u>	<u>1. Jahr</u> 93,8

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
	Tag 1-7		7	
<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 <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>Vincristin</i>				
Vincristin	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
<i>Dexamethason</i>				
Dexamethason ³	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>1. Jahr:</u> 23,0	1	<u>1. Jahr</u> 23,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	ab Woche 25: 1 x alle 28 Tage			
Pomalidomid	Tag 1 - 21 28 - Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28 - Tage Zyklus	13,0	1. Jahr 0 (Zyklus 1 - 2) 2 (Zyklus 3 - 6) 3 (ab Zyklus 7)	1. Jahr 29,0 ⁴
<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)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.

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
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason</i>					
Melphalanflufenamid	40 mg	40 mg	2 x 20 mg	13,0	26 x 20 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52,0	52 x 40 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</u> Tag 1, 2 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</u> Tag 1, 2 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
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> Tag 1, 2 20 mg/m ² <u>danach</u> 56 mg/m ²	<u>1. Zyklus</u> Tag 1, 2 38 mg <u>danach</u> 106,4 mg	<u>1. Zyklus</u> Tag 1, 2 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 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

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 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</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. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8,</u> <u>15, 22</u> 28 mg <u>ab 3. 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>Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)</i>					
Elotuzumab	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15,</u> <u>22</u> 10 mg/kg	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8,</u> <u>15, 22</u> 770 mg	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15,</u> <u>22</u> 2 x 400 mg	<u>1. Jahr:</u> 19,0	<u>1. Jahr:</u> 60 x 400 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
	<u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1</u> 20 mg/kg	<u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1</u> 1540 mg	<u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1</u> 4 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,</u> <u>22</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1</u> 28 mg <u>Tag 8, 15,</u> <u>22</u> 40 mg	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8,</u> <u>15, 22</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1</u> 28 mg <u>Tag 8, 15,</u> <u>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
<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 –

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
					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)⁶</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 ⁸	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. Zyklus</u> <u>Tag 1-7</u> 76 mg <u>Tag 8 – 14</u> 38 mg <u>ab 4. 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

⁶ 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/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<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 ⁷	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)⁶</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 ⁸	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. Zyklus</u> <u>Tag 1-7</u> 76 mg <u>Tag 8 – 14</u> 38 mg <u>ab 4. 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 ⁸	1,4 mg/m ²	2 mg	1 x 2 mg	52,1	52,1 x 2 mg
<i>Dexamethason Monotherapie</i>					
Dexamethason ³	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
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr:</u> 29,0	<u>1. Jahr:</u> 29 x 40 mg

⁷ Empfohlene maximale kumulative Dosis laut Fachinformation: 450 - 550 mg/m²

⁸ 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/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
<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	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Melphalanflufenamid 20 mg	20 PIK	6 737,68 €	2,00 €	654,00 €	6 081,68 €
Dexamethason 40 mg ⁹	50 TAB	188,00 €	2,00 €	0,00 €	186,00 €
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 ⁹	20 TAB	54,05 €	2,00 €	0,00 €	52,05 €
Dexamethason 20 mg ⁹	50 TAB	118,85 €	2,00 €	0,00 €	116,85 €
Carfilzomib 10 mg	1 PIF	196,99 €	2,00 €	17,63 €	177,36 €

⁹ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
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 ⁹	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 ⁹	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 ⁹	100 TAB	123,37 €	2,00 €	8,87 €	112,50 €
Pomalidomid 4 mg ⁹	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 ⁹	50 TAB	68,02 €	2,00 €	4,49 €	61,53 €
Prednison 20 mg ⁹	100 TAB	29,25 €	2,00 €	1,42 €	25,83 €
Prednison 10 mg ⁹	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 ⁹	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. regelmäßige 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 ¹⁰	Behandlungstage pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Prämedikation¹¹					
Dexamethason 40 mg, oral	188,00 € ⁹ 50 x 40 mg	186,00 € [2,00 €; 0,00 €]	3,72 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 85,56 €
Paracetamol ¹² 500 - 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 €
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason					
Prämedikation¹¹					
Dexamethason 20 mg, oral	118,85 € ⁹ 50 x 20 mg	116,85 € [2,00 €; 0,00 €]	2,34 €	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 49,08 €
Paracetamol ¹² 500 – 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 €		

¹⁰ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag. Gerundetes Zwischenergebnis.

¹¹ Laut Fachinformation zu Darzalex (Stand: Januar 2022)

¹² 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 ¹⁰	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 €
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Prämedikation¹³					
Dexamethason 8 mg, i.v.	20,35 € ⁹ 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 € ⁹ 100 x 20 mg	17,45 € [2,00 €; 0,70 €]	0,17 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 5,24 €
Paracetamol ¹² 500 – 1 000 mg, oral	3,47 € 20 x 500 mg 3,32 € 10 x 1 000 mg	3,15 € [0,17 €; 0,15 €] 3,01 € [0,17 €; 0,14 €]	0,16 € - 0,30 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 4,73 € - 9,03 €-
Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)					
Prämedikation					
Dexamethason 8 mg, i.v.	20,35 € ⁹ 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 ¹² 500 – 1 000 mg, oral	3,47 € 20 x 500 mg 3,32 € 10 x 1 000 mg	3,15 € [0,17 €; 0,15 €] 3,01 € [0,17 €; 0,14 €]	0,16 € - 0,30 €	<u>1. Jahr</u> 19	<u>1. Jahr</u> 2,99 € - 5,72 €

¹³ Laut Fachinformation zu Empliciti (Stand: Februar 2022)

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung ¹⁰	Behandlungstage pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Daratumumab Monotherapie					
Prämedikation¹¹					
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 €
Postmedikation¹¹					
Methylprednisolon 20 mg, oral	73,80 € ⁹ 100 x 16 mg 29,31 € ⁹ 100 x 4 mg	66,86 € [2,00 €; 4,94 €] 25,88 € [2,00 €; 1,43 €]	0,93 €	<u>1. Jahr</u> 46	<u>1. Jahr</u> 42,66 €
Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason					
Prämedikation¹¹					
Dexamethason 40 mg, oral	188,00 € ⁹ 50 x 40 mg	186,00 € [2,00 €; 0,00 €]	3,72 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 85,56 €
Paracetamol ¹² 500 - 1 000 mg, oral	3,47 € 20 x 500 mg 3,32 € 10 x 1 000 mg	3,15 € [0,17 €; 0,15 €] 3,01 € [0,17 €; 0,14 €]	0,16 € - 0,30 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 3,62 € - 6,92 €
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 erforderlich¹⁴. 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.

¹⁴ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-0111_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

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 €

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 Melphalanflufenamid 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 24. August 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. September 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 30. September 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Melphalanflufenamid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. Oktober 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 Melphalanflufenamid 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.

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	24. August 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	27. September 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