

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selinexor (Nexpovio®)

Stemline Therapeutics B.V.

Modul 3B

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 28.09.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	20
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	28
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	29
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	30
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	36
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	36
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	41
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	44
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	47
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	51
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	53
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	54
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	55
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	57
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	57
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	61
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	62
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	63
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	64
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	64
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	64
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	66
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	67

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadien nach R-ISS mit zugeordneter erwarteter Überlebenszeit.....	15
Tabelle 3-2: Geschlechtsspezifische Inzidenz des Multiplen Myeloms, Fallzahlen und standardisierte Erkrankungsrate	22
Tabelle 3-3: Geschlechtsspezifische 5- und 10-Jahresprävalenz des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90)	23
Tabelle 3-4: Prognose der Inzidenz des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90).....	24
Tabelle 3-5: Prognose der Prävalenz des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90).....	25
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-7: Herleitung der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2022.	28
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	29
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	44
Tabelle 3-13: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie weiterer Arzneimittel im Anwendungsgebiet.....	46
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	49
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	50
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	52
Tabelle 3-18: Maßnahmen zu Risikominimierung aus dem EPAR	63
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	66

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Krankheitsverlauf des Multiplen Myeloms	13
Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 2017 – 2018 je 100.000 Einwohner)	22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT3	5-Hydroxytryptamin
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AVP	Apothekenverkaufspreis
CAMDR	Cell-adhesion-mediated Drug Resistance
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CD	Cluster of differentiation
CD38-mAK	Monoklonaler Anti-CD38-Antikörper
CYP3A4	Cytochrom-P450-Isoform 3A4
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EHA	European Hematology Association
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FHAD	Flatiron Health Analytic Database
FT	Filmtablette
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GK	Glukokortikoid
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GR	Glukokortikoid-Rezeptor
HDAC	Histon-Deacetylase
ICD	International Classification of Diseases
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
I κ B	kappa B Inhibitor
IL-11	Interleukin-11
IMiD	Immunmodulatorisches Arzneimittel (Immunomodulatory Drug)
IMWG	International Myeloma Working Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	International Staging System
IU	International Unit

Abkürzung	Bedeutung
LDH	Laktatdehydrogenase
MAH	Market Authorization Holder
mAK	monoklonaler Antikörper
MAMMOTH	Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma: Outcomes after Therapy Failure
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
N	Packungsgrößenkennzeichnung
PI	Proteasominhibitor
PN	Periphere Neuropathie
p. o.	peroral (per os)
PSUR	Periodic Safety Update Report
PTHrP	Parathyroid-Hormon-related Protein
PZN	Pharmazentralnummer
R-ISS	Revised International Staging System
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SINE	Selektiver Kernexport-Inhibitor (Selective Inhibitor of Nuclear Export)
SMM	Schwelendes Multiples Myelom
TAB	Tablette
TGF- β	Transformierender Wachstumsfaktor Faktor beta (transforming growth factor beta)
VerfO	Verfahrensordnung
XPO1	Exportin1
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Selinexor in Kombination mit Dexamethason ist für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens 2 Proteasominhibitoren (PI), 2 immunmodulatorischen Arzneimitteln (IMiD, Immunomodulatory Drug) und 1 monoklonalen Anti-CD38-Antikörper (CD38-mAK) ist, und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist [1]. In einem Beratungsgespräch gemäß § 7 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) gemäß 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA für Selinexor wie folgt festgelegt [2]:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Daratumumab, Elotuzumab, Panobinostat, Dexamethason, Prednisolon, Prednison, pegyliertem liposomalem Doxorubicin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Melphalan, Carmustin, Vincristin und Best-Supportive Care;

unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel.

Grundsätzlich teilt Stemline Therapeutics B.V. (im Folgenden Stemline) die Auffassung des G-BA zur Festlegung der zVT. Dennoch vertritt Stemline die Position, dass auch Belantamab-Mafodotin, Isatuximab und Idecabtagen vicleucel Bestandteile der zVT sein sollten. Der Stellenwert dieser Substanzen wird auch durch die – nach Durchführung des Beratungsgesprächs – im Februar 2022 veröffentlichte deutsche S3-Leitlinie unterstützt [3].

Zudem möchte Stemline darauf hinweisen, dass auch in den späten Therapielinien des Multiplen Myeloms, entsprechend des Anwendungsgebiets von Selinexor, im deutschen Versorgungskontext meist Kombinationstherapien mit Daratumumab, Carfilzomib oder Elotuzumab zum Einsatz kommen. Anhand von Daten des „TherapieMonitor Multiples Myelom“ vom OncologyInformationService [4] konnte festgestellt werden, dass nach aktuellsten Daten des zweiten Halbjahres 2021 21 % der Patienten Daratumumab (ohne oder in Kombination mit Prednison oder Dexamethason), 13 % der Patienten Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Prednison oder Dexamethason und 6 % der Patienten Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason erhielten [4]. Der Versorgungsanteil von Belantamab-Mafodotin lag bei 4 %. Die gleiche Auswertung kommt zu dem Schluss, dass Therapien mit Zytostatika, wie etwa Kombinationstherapien mit Cyclophosphamid, in der Praxis keine Rolle mehr spielen. Der Versorgungsanteil von Kombinationstherapien mit Cyclophosphamid lag im zweiten Halbjahr 2021 bei nur 1 %.

Auch die Bedeutung von Melphalan hat drastisch abgenommen. Interessanterweise lag der Versorgungsanteil von Melphalan im ersten Halbjahr 2020 noch bei etwa 8 %, im zweiten Halbjahr 2021 wurde die Therapie mit Melphalan aber komplett von anderen Therapieregimen verdrängt [4].

Beim „TherapieMonitor Multiples Myelom“ vom OncologyInformationService handelt es sich um eine Real-World-Data-Erhebung, die auch vom G-BA und IQWiG als eine Quelle zu Therapieverläufen anerkannt wird [5, 6].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Die zVT für Selinexor in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK ist, und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist, wurde am 04.11.2021 in einem Online-Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2021-B-286) vom G-BA nach § 7 Abs. 1 AM-NutzenV wie folgt festgelegt [2]:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Daratumumab, Elotuzumab, Panobinostat, Dexamethason, Prednisolon, Prednison, pegyliertem liposomalem Doxorubicin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Melphalan, Carmustin, Vincristin und Best-Supportive Care;

unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel.

Im vorliegenden Dossier wird der Zusatznutzen von Selinexor in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die zuvor mindestens 4 vorausgegangenen Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK ist, und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist, anhand der offenen 1-armigen Zulassungsstudie STORM sowie der nicht-kontrollierten Studie XPORT-MM-028 dargestellt. Die Ergebnisse der STORM werden im Rahmen zweier historischer Vergleiche mit Daten der Flatiron Health Analytic Database (FHAD) und der Studie MAMMOTH (Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma: Outcomes after Therapy Failure) verglichen. Die in den Studien genannten Therapien stellen eine patientenindividuelle Therapie dar und somit wird die vom G-BA festgelegte zVT vollständig umgesetzt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das beschriebene Anwendungsgebiet von Selinexor in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK ist, und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist, ist der Fachinformation von Selinexor zu entnehmen.

Des Weiteren wurde die finale Niederschrift des Beratungsgesprächs für die Erstellung des Abschnitts 3.1 verwendet und die aktuelle S3-Leitlinie sowie Daten des „TherapieMonitor Multiples Myelom“ vom OncologyInformationService ergänzend herangezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Stemline Therapeutics B.V. (2021): NEXPOVIO® 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2022 [Zugriff: 10.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-286; Selinexor - VERTRAULICH.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (2022): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom, Langversion 1.0, Februar 2022, AWMF-Registernummer: 018/035OL [Zugriff: 24.02.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf.
4. OncologyInformationService (2022): Auszug aus dem "TherapieMonitor Multiples Myelom" - VERTRAULICH.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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) Idecabtagen vicleucel (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien). [Zugriff: 05.08.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5470/2022-06-16_AM-RL-XII_Idecabtagen%20vicleucel_D-779.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): IQWiG-Berichte – Nr. 1320 Idecabtagen vicleucel (multiples Myelom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. [Zugriff: 05.08.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5391/2022-01-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Idecabtagen_vicleucel-D-779.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung des Multiplen Myeloms

Entstehung des Multiplen Myeloms

Das Multiple Myelom gehört zu den Plasmazellen-Neoplasien [1], macht etwa 1 % aller Krebserkrankungen aus und ist die zweit häufigste Blutkrebserkrankung in Deutschland [2]. Verursacht wird das Multiple Myelom durch die Infiltration des Knochenmarks mit entarteten klonalen Plasmazellen, welche komplette oder inkomplette monoklonale Immunglobuline (Ig) sekretieren [3]. Die Ig werden als M-Proteine oder auch als Paraproteine bezeichnet und können im Serum oder Urin nachgewiesen werden [4].

Dem Multiplen Myelom gehen die asymptomatischen Vorstufen Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und das Schwelende Multiple Myelom (SMM) voraus (Abbildung 3-1) [5]. Übergewicht, familiäre Vorgeschichte eines MGUS oder SMM, sowie eine genetische Veranlagung gelten als Risikofaktoren für die Entwicklung von MGUS und SMM [6]. Die genetische Veranlagung beruht hauptsächlich auf Hyperdiploidie und Translokationen im Genabschnitt für die betreffende schwere Kette (Polypeptid-Untereinheit des Immunglobulins) [7]. Genexpressions-Analysen werden jedoch nicht standardmäßig für die Diagnose des Multiplen Myeloms angewandt. Bei Patienten mit einem MGUS entwickelt sich bei 5 – 7 % und bei Patienten mit einem SMM bei ca. 50 % der Fälle ein Multiples Myelom innerhalb der nächsten 5 Jahre [4]. In weit fortgeschrittenen Erkrankungsphasen kann sich bei etwa 0,5 – 2 % der Patienten das Multiple Myelom zu einer Plasmazelleukämie entwickeln, wobei es sich dabei um eine aggressive Erkrankung mit einer Überlebenszeit von nur 2 – 7 Monaten handelt [8, 9]. Die Plasmazelleukämie zeichnet sich durch eine hohe Anzahl an zirkulierenden Plasmazellen ($2 \times 10^9/l$) im peripheren Blut aus [8, 9].

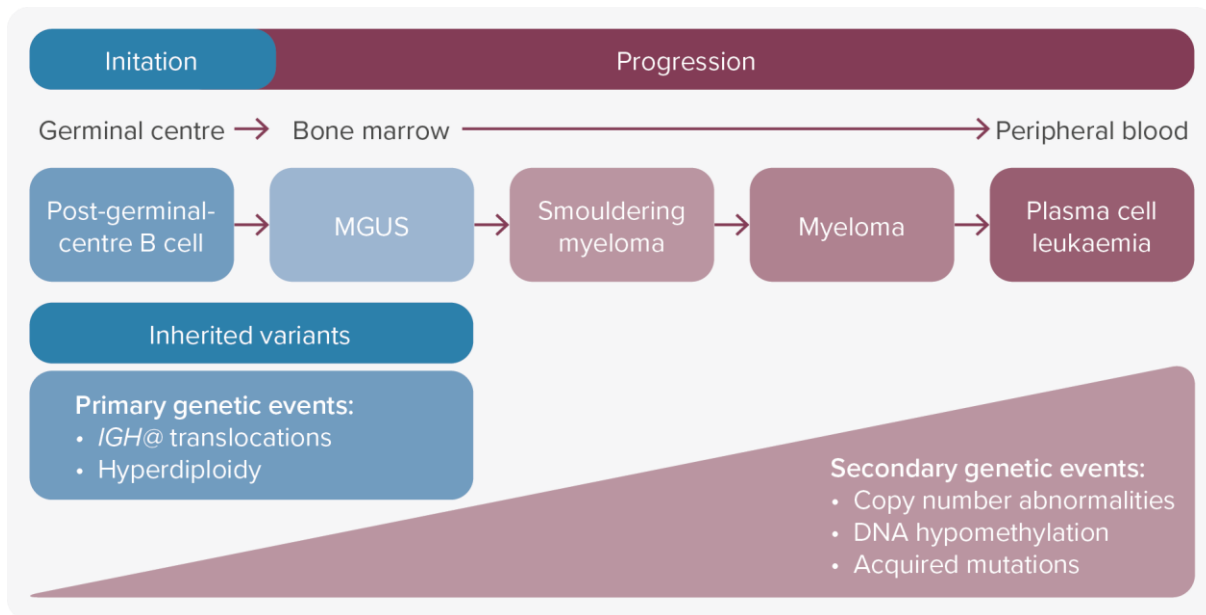


Abbildung 3-1: Krankheitsverlauf des Multiplen Myeloms
modifiziert nach Morgan et al. [10]

Symptome des Multiplen Myeloms

Die ersten Symptome des Multiplen Myeloms sind zunächst unspezifisch und reichen von Leistungsminderung, Schwäche, Müdigkeit bis hin zu Gewichtsabnahme und Fieber [11]. Im weiteren Krankheitsverlauf des Multiplen Myeloms werden die gesunden Knochenmarkszellen immer weiter von den entarteten Plasmazellen verdrängt. Dies führt zu einer Störung der Hämatopoese, welche sich in Anämie, Fatigue und einer erhöhten Infektanfälligkeit bei den betroffenen Patienten äußert, wobei Infekte die häufigste Todesursache im Krankheitsverlauf des Multiplen Myeloms darstellen [5, 11, 12]. Die Anämie tritt bei allen Patienten mit Multiplem Myelom auf und der Schweregrad der Anämie korreliert mit der Tumorlast [11]. Bedingt durch die steigende Infiltration des Knochenmarks mit entarteten monoklonalen Plasmazellen kommt es in 10 – 15 % der Fälle zu einer Thrombozytopenie [13]. Des Weiteren sekretieren die entarteten Plasmazellen im Knochenmark Faktoren wie PTHrP (Parathyroid-Hormon-related Protein), TGF- β (Transformierender Wachstumsfaktor β , Transforming Growth Factor β) oder IL-11 (Interleukin-11), welche den Knochenabbau durch Osteoklasten aktivieren und knochenbildende Osteoblasten inhibieren.

Neben dem Abbau der Knochensubstanz und dem Entstehen von Knochenläsionen führt die Überaktivierung der Osteoklasten auch zu den Hauptsymptomen des Multiplen Myeloms: Knochenschmerzen und Knochenbrüche [12, 14, 15]. Diese Hauptsymptome wurden in 65 % der Patienten mit Multiplem Myelom dokumentiert und können zum Beispiel auch im Bereich der Brust- oder Lendenwirbelsäule auftreten und führen bei 5 – 7 % der Patienten zu einem Querschnittsyndrom (Querschnittslähmung) [11]. Durch das Ungleichgewicht zwischen Knochenneubildung und Knochenabbau kommt es im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf zur Beeinträchtigung der Kalziumhomöostase mit der Folge einer Hyperkalzämie. Dies kann zu Symptomen von Lethargie bis hin zu kognitiver Dysfunktion führen [11, 16].

Darüber hinaus kommt es durch die Infiltration der entarteten Plasmazellen und der Anreicherung der Paraproteine in verschiedenen Organen zu Endorganschäden, wie z. B. Nierenversagen [17, 18]. Zudem führt die Interaktion der entarteten Plasmazellen mit den Stromazellen, Osteoklasten, Osteoblasten und vaskulären Bestandteilen zu einer Adhäsionsvermittelten-Resistenzbildung gegenüber Medikamenten (CAMDR, Cell-adhesion-mediated Drug Resistance) [19]. Die Bindung von entarteten Plasmazellen an Stromazellen im Knochenmark führt zur Aktivierung der Adhäsions-Moleküle CD49 und CD44 (CD: Cluster of Differentiation) und des Chemokin-Rezeptors CXCR4. Dies wiederum bedingt die Ausschüttung von Chemokinen und Zytokinen, die zum Wachstum und zur Resistenzentwicklung der entarteten Plasmazellen beitragen [20].

Die Verdrängung der gesunden Plasmazellen im Knochenmark führt zu einer Panzytopenie und einem sekundären Antikörper-Mangel von funktionsfähigen Antikörpern. Als Folge tritt eine zunehmende Immunsuppression ein [10]. Diese Immunsuppression hat zur Folge, dass die Patienten mit Multiplem Myelom eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen haben. In der Folge wird eine effektive Immunantwort gegen die entarteten Plasmazellen verhindert [21].

Krankheitsverlauf und Stadien des Multiplen Myeloms

Unbehandelt versterben 50 % der an einem Multiplen Myelom erkrankten Patienten etwa 10 – 15 Monaten nach Diagnose [22-24]. Auch mit einer Therapie liegt die Lebenserwartung dieser Patienten nur bei etwa 2 bis 7 Jahren [3, 13, 25, 26] und die Patienten versterben schließlich an den Myelom-bedingten Erkrankungen, wie Tumoren, Infektionen, Nierenproblemen oder Herzstörungen [25].

Die Überlebensprognose der an einem Multiplen Myelom erkrankten Patienten ist von unterschiedlichen Faktoren abhängig: Alter, Gesundheitszustand, Komorbidität, Krankheitsstadium und Therapieansprechen [27]. Männer sind häufiger von der Krankheit betroffen als Frauen. Die meisten Patienten sind älter als 70, wohingegen unter 45-Jährige kaum betroffen sind [2]. Ein erhöhtes Auftreten der beiden Vorstufen des Multiplen Myeloms, MGUS und SMM, wurde in der Bevölkerung mit afrikanischer Abstammung beobachtet [6].

Neben den bereits beschriebenen Faktoren hängt die Überlebensprognose der Patienten mit Multiplem Myelom auch vom Erkrankungsstadium ab. Dafür werden die Patienten in 3 Stadien eingeteilt (Tabelle 3-1). Dies geschieht anhand der Werte von Albumin, β 2-Mikroglobulin und Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum, darüber hinaus wird das Vorhandensein von spezifischen Chromosomenveränderungen geprüft [3]. Als Hochrisiko-Chromosomenveränderungen gelten dabei die 17p-Deletion (del(17p)), die Translokation t(4;14) und/oder die Translokation t(14;16) [28]. Die Einteilung in die 3 Stadien ist zwar mit einer unterschiedlichen Überlebensprognose verbunden (Tabelle 3-1), lässt jedoch keine Aussage über die zu verwendende Therapie für die Patienten in den unterschiedlichen Stadien zu [27].

Tabelle 3-1: Stadien nach R-ISS mit zugeordneter erwarteter Überlebenszeit

R-ISS-Stadium	Merkmale	ISS, 2015	R-ISS, IMWG 2015	
		Überlebenszeit (Median)	5-Jahres-Überlebensrate	5-Jahres-Progressionsfreie Überlebensrate
I	$\beta 2$ -Mikroglobulin: $\leq 3,5$ mg/l <u>und</u> Albumin $\geq 3,5$ mg/l <u>und</u> Zytogenetik: Standardrisiko <u>und</u> LDH: \leq oberer Normwert	62 Monate	82 %	55 %
II	Weder Stadium I noch Stadium III	44 Monate	62 %	36 %
III	$\beta 2$ -Mikroglobulin: $\geq 5,5$ mg/l <u>und</u> Zytogenetik: Hochrisiko <u>und</u> LDH: $>$ oberer Normwert	29 Monate	40 %	24 %

Quelle: DGHO Onkopedia Leitlinie Multiples Myelom [3]
ISS: International Staging System; R-ISS: Revised International Staging System); IMWG: International Myeloma Working Group; LDH: Laktatdehydrogenase

Therapie des Multiplen Myeloms

Es existiert keine Therapie, die das Multiple Myelom heilen kann [25, 29]. Dennoch konnte durch die Einführung neuer Therapieoptionen wie den Immunmodulatorischen Arzneimitteln (IMiD, Immunomodulatory Drug), den Proteasom-inhibitoren (PI) und den monoklonalen Anti-CD38-Antikörper (CD38-mAK) in den letzten 10 Jahren die Überlebensrate bei Patienten mit einem Multiplen Myelom deutlich verbessert werden [29, 30]. Es konnte gezeigt werden, dass die Einführung dieser Wirkstoffe die Therapieoptionen für Patienten mit Multiplem Myelom verbesserte und z. B. Therapien beruhend auf Dreifach- und Vierfachkombinationen dieser Wirkstoffe die Überlebensprognose der Patienten verlängert haben. So lag die mediane Überlebenszeit vor dem Jahr 2000 bei ca. 2,5 Jahren, wohingegen die Einführung der neuen Therapieoptionen zu einer medianen Überlebenszeit von 5 – 7 Jahren geführt hat [26, 31, 32].

Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms

In der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms werden bereits unterschiedliche Therapieansätze verfolgt, wie der S3-Leitlinie und den Richtlinien zur klinischen Praxis der European Society for Medical Oncology (ESMO) und der European Hematology Association (EHA) zu entnehmen ist [33, 34]. Generell wird bei der Wahl der Therapie zwischen den Patienten unterschieden, die für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen und solchen, die nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet sind. Um die Möglichkeit einer Stammzelltransplantation abzuschätzen, werden neben dem Alter auch die Organfunktionen sowie das Vorhandensein von Komorbiditäten berücksichtigt.

Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation mit Hochdosistherapie geeignet sind, werden mit den folgenden Kombinationen als Induktion im Rahmen einer Erstlinienbehandlung therapiert:

- **Zweifachkombination:** Bortezomib und Dexamethason,
- **Dreifachkombinationen:** Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason oder Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason,
- **Vierfachkombinationen:** Daratumumab, Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason.

Der Induktion mit den oben genannten Kombinationstherapien schließt sich für transplantierbare Patienten eine autologe Stammzelltransplantation mit einer Hochdosistherapie mit Melphalan an. Anschließend erfolgt eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid. Für Hochrisikopatienten kann die Erhaltung darüber hinaus auch mit Bortezomib umgesetzt werden. Optional kann zwischen die Hochdosistherapie und die Erhaltungsphase zusätzlich eine Konsolidierungsphase mit den Dreifachkombinationen Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason eingeschoben werden [3].

Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation mit Hochdosistherapie nicht geeignet sind, werden im Rahmen der Erstlinientherapie mit folgenden Schemata behandelt:

- **Zweifachkombination:** Lenalidomid und Dexamethason,
- **Dreifachkombinationen:** Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason oder Bortezomib, Melphalan und Prednison oder Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason oder Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason,
- **Vierfachkombinationen:** Daratumumab, Bortezomib, Melphalan und Prednison.

Eine dedizierte Konsolidierung oder Erhaltungstherapie ist bei nicht-transplantierbaren Patienten nicht vorgesehen. Die oben genannten Kombinationstherapien werden bis zum Progress oder dem Behandlungsabbruch auf Grund von eintretenden Nebenwirkungen verabreicht.

Zweitlinientherapie des Multiplen Myeloms

In der Zweitlinientherapie kann bei einem guten Ansprechen die Erstlinientherapie inklusive einer autologen Stammzelltransplantation wiederholt werden. Darüber hinaus besteht bei einem Früh-Rezidiv, einem allgemein guten Gesamtzustand und der Verfügbarkeit eines Spenders auch die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation. Zusätzlich wird der Einsatz einer Kombinationstherapie aus den neuen Wirkstoffklassen (PI, IMiD, CD38-mAK), sowie einem Steroid in den folgenden Kombinationen empfohlen:

- **Zweifachkombinationen:** Bortezomib und Dexamethason, Bortezomib und pegyliertes liposomales Doxorubicin, Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib und Dexamethason,
- **Dreifachkombinationen:** Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason oder Carfilzomib, Cyclophosphamid und Dexamethason oder Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason oder Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason oder Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason oder Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason oder Elotuzumab, Lenalidomid und Dexamethason oder Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason oder Lenalidomid, Cyclophosphamid und Dexamethason oder Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason oder Isatuximab, Carfilzomib und Dexamethason [3, 33, 34].

Drittlinientherapie und spätere Therapielinien des Multiplen Myeloms

In der Drittlinientherapie stehen zusätzlich zu den genannten Zweifach- oder Dreifachkombinationen aus der Zweitlinientherapie weitere Kombinationstherapien zur Verfügung: Gemein ist diesen Kombinationstherapien die Gabe des potenteren IMiD Pomalidomid anstelle von Lenalidomid. So werden hier die beiden monoklonalen Antikörper (mAK) Elotuzumab und Isatuximab mit Pomalidomid und Dexamethason kombiniert, vorausgesetzt, der Patient hatte in den Vortherapien bereits Lenalidomid und einen PI erhalten [35, 36]. Pomalidomid ist zudem als Zweifachkombination mit Dexamethason zugelassen. Nach einem zweiten Rezidiv ist darüber hinaus auch Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zugelassen. Mit dem HDAC-(Histon-Deacetylase-)Inhibitor Panobinostat wurde in der Drittlinientherapie somit eine neue Substanzklasse eingeführt. Eine weitere Therapieoption stellt die Monotherapie mit Daratumumab dar.

Die Behandlungsempfehlungen für Patienten mit einem dritten oder späteren Rezidiv sind in den Leitlinien weniger präzise und konkret als die der vorherigen Therapielinien. Grundsätzlich ist auch hier eine erneute Therapie mit Wirkstoffregimen der früheren Linien möglich. Dabei sollten allerdings mögliche Refraktäritäten und Unverträglichkeiten auf die einzelnen Wirkstoffe berücksichtigt werden. Darüber hinaus stehen ab der vierten Linie auch Therapien neuartiger Wirkstoffklassen zur Verfügung: Explizit für Patienten mit drei oder mehr Vortherapien ist die CAR-T-Zell-Therapie Idecabtagen-Vicleucel (CAR: Chimärer Antigenrezeptor) zugelassen. Hier gilt wiederum die Einschränkung, dass die zu behandelnden Patienten in den vorherigen Therapien bereits 1 PI, 1 IMiD und 1 CD38-mAK erhalten haben müssen [37]. Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien und einer Vielzahl an Refraktäritäten stehen nur noch 2 weitere zielgerichtete Therapieoptionen zur Verfügung: Bei 4 oder mehr Vortherapien und einem auf mindestens 1 PI, 1 IMiD und 1 CD38-mAK refraktären Myelom können die Patienten das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Belantamab-Mafodotin erhalten. Sind die Patienten refraktär auf mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK steht ihnen auch Selinexor in Kombination mit Dexamethason zur Verfügung [33].

Resistenzen gegenüber Wirkstoffen der ersten vier Therapielinien

Leider sind Rezidive nach den Therapien oder eine Refraktärität gegenüber bestehenden Therapieoptionen im klinischen Verlauf bei der Behandlung des Multiplen Myeloms sehr häufig [5, 12, 15]. Die Verwendung von Dreifach- und Vierfachkombinationen in der Erstlinientherapie führt dazu, dass in späteren Therapielinien bereits umfangreiche Resistenzen bei der weiteren Behandlung zu berücksichtigen sind [38]. Durch die Vielzahl an Behandlungsoptionen auch in der zweiten und dritten Therapielinie hat die Zahl an stark vorbehandelten Patienten mit einem Multiplen Myelom, die bereits verschiedenste verfügbare Therapien erhalten haben und darauf refraktär wurden, bzw. ein Rezidiv entwickelten, deutlich zugenommen [17, 18]. Patienten, die gegenüber 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK und somit auf die wirksamsten Myelom-Medikamente refraktär sind, stehen nach zahlreichen Vortherapien nur sehr limitierte Behandlungsoptionen zur Verfügung. Der Einsatz von Selinexor, als Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse mit gänzlich neuem Wirkmechanismus, der synergistisch mit dem potenten Myelom-Medikament Dexamethason wirkt [39], stellt für Patienten, die kaum eine Therapiealternative mehr haben, eine wertvolle Behandlungsoption dar.

Charakterisierung der Zielpopulation

Der Zulassung entsprechend umfasst die Zielpopulation von Selinexor erwachsene Patienten, die an einem Multiplen Myelom erkrankt sind und die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK ist, und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist [40].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Derzeitige Therapiesituation des Multiplen Myeloms

Bei der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms werden bereits unterschiedliche Therapieansätze verfolgt, wie der S3-Leitlinie und den Richtlinien zur klinischen Praxis der ESMO und EHA zu entnehmen ist [33, 34]. Wie bereits beschrieben, bilden Kombinationstherapien mit einem PI wie Bortezomib oder einem IMiD wie Lenalidomid oder dem CD38-mAK Daratumumab die Grundlage der Erstlinientherapie und diese Substanzklassen werden soweit möglich auch in der Zweitlinientherapie eingesetzt [3]. In der zweiten und folgenden Therapielinien kommen weiterhin zahlreiche Zweifach- oder Dreifachkombinationen zum Einsatz, die sowohl aus Medikamenten der Erstlinientherapie bestehen können als auch neue Wirkstoffe wie Carfilzomib, Elotuzumab, Ixazomib, Isatuximab, Pomalidomid, Panobinostat, Idecabtagen Vicleucel oder beinhalten können [3].

Für Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien ist in Deutschland neben Selinexor ebenfalls auch Belantamab-Mafodotin zugelassen. Generell wird empfohlen, bei der Auswahl der Therapie in den verschiedenen Linien die Patientenexposition mit Wirkstoffen aus vorherigen Behandlungen und mögliche Refraktäritäten zu berücksichtigen. Die Therapie mit Belantamab-Mafodotin oder Selinexor in der 5. Behandlungslinie setzt beispielsweise voraus, dass die Patienten auf PI, IMiD und CD38-mAK refraktär sind. Das Anwendungsgebiet von Selinexor in Kombination mit Dexamethason umfasst folglich Patienten, die in den ersten 4 Linien ihrer Myelom-Therapie eine Vielzahl verschiedener Wirkstoffe erhalten haben können und somit eine äußerst heterogene Therapiehistorie aufweisen.

Stark vortherapierte, refraktäre Patienten mit einem Multiplem Myelom haben limitierte Therapieoptionen

Die Einführung zahlreicher neuer Therapieansätze für das Multiple Myelom in den vergangenen Jahrzehnten hat die Therapiesituation der Patienten mit einem Multiplem Myelom erheblich verbessert. Hochpotente Anti-Myelom-Wirkstoffe wie beispielsweise CD38-mAK werden bereits auch verstärkt in der Erstlinientherapie der Behandlung des Multiplem Myeloms eingesetzt. Auf Grund von auftretender Refraktärität gegenüber einer zunehmenden Zahl dieser Wirkstoffe verlieren sie schon früh im Krankheits- und Therapieverlauf ihre Potenz und die Wirksamkeit eines wiederholten Einsatzes in späteren Therapielinien ist nicht gesichert. Mit zunehmender Therapielinie verringern sich auch die progressionsfreien Zeiträume und eine wirksame Therapie erweist sich als immer schwieriger. Neben den Refraktäritäten auf myelomspezifische Wirkstoffe entwickeln Patienten im Verlauf ihrer oft jahrelangen Myelomtherapie Resistenzen insbesondere auch gegenüber dem Glukokortikoid Dexamethason, das wiederum Bestandteil fast aller Wirkstoffkombinationen ist [41].

Bei den Patienten mit 4 oder mehr vorausgegangenen Therapien handelt es sich um ein heterogenes Patientenkollektiv mit unterschiedlichsten Therapieregimen und Wirkstoffkombinationen in ihren Vortherapien. Diese Patienten befinden sich im späten Krankheitsstadium des Multiplem Myeloms mit schwerwiegenden Symptomen und eingeschränkter Lebensqualität. Die mediane Überlebenszeit dieser Patienten beträgt meist lediglich 6 Monate [42]. Aufgrund der umfangreichen Refraktäritäten auf die 3 wichtigsten Anti-Myelom-Wirkstoffklassen PI, IMiD und CD38-mAK stehen diesen Patienten mit Idecabtagen-Vicleucel und Belantamab-Mafodotin nur wenige bis keine effektive Therapieoptionen zur Verfügung [34]. Patienten entwickeln gar Refraktäritäten auf mehrere Vertreter einzelner Wirkstoffklassen wie Bortezomib und Carfilzomib (PI) oder Lenalidomid und Pomalidomid (IMiD). Folglich liegt hier ein hoher therapeutischer Bedarf nach Therapiealternativen mit neuartigen Wirkstoffklassen vor, die für die Patienten nach Ausschöpfung der verfügbaren Optionen eine effektive Behandlung bedeuten können.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Selinexor

Selinexor erweitert mit seinem gänzlich neuartigen Wirkmechanismus die Therapielandschaft im Multiplen Myelom um eine eigene Wirkstoffklasse: die selektiven Kernexport-Inhibitoren (SINE, Selective Inhibitors of Nuclear Export)). Die Blockade des Kernexports mittels selektiver Inhibierung des Exportproteins XPO1 (Exportin1) durch Selinexor führt zu einer Anreicherung XPO1-abhängiger Frachtproteine, wie unter anderem diverser Tumorsuppressorproteine oder des Glukokortikoidrezeptors (GR) [39], wodurch insbesondere die Wirkung des in der Myelom-Therapie verbreiteten Glukokortikoids Dexamethason verstärkt oder wiederhergestellt wird [43-46]. Durch das Zurückhalten von Tumorsuppressorproteinen, die auch die Aktivität des GR regulieren, im Zellkern, entfaltet Selinexor somit einen synergistischen Wirkeffekt, der sich als verstärktes Ansprechen auf seinen Kombinationspartner Dexamethason präsentiert. Selinexor, als erster Vertreter der SINE-Wirkstoffklasse, ist folglich eine wertvolle Alternative für Patienten mit mindestens 4 vorherigen Therapien und erworbener Refraktärität gegenüber den 3 großen Anti-Myelom-Wirkstoffklassen PI (Bortezomib und Carfilzomib), IMiD (Lenalidomid und Pomalidomid) und CD38-mAK (Daratumumab und Isatuximab) und geringer Glukokortikoid-Sensitivität.

Fazit zur Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Selinexor

Patienten mit Multiplem Myelom, die 4 oder mehr Vortherapien erhalten und umfangreiche Refraktäritäten auf PI, IMiD und CD38-mAK entwickelt haben, stehen nur noch sehr limitierte Therapieoptionen zur Verfügung. Selinexor mit einem gänzlich neuen Wirkmechanismus ist in der Lage Patienten erneut auf Dexamethason zu sensitivieren und stellt somit in Kombination mit diesem Glukokortikoid für solch stark vortherapierten Patienten eine wirksame und dringend benötigte Erweiterung der Therapiemöglichkeiten dar. Entsprechend wird die Kombination aus Selinexor und Dexamethason in der aktuellen S3-Leitlinie, sowie in den Guidelines der EHA-ESMO und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) genannt [33, 34, 47]. Die synergistische Kombination von Selinexor mit Dexamethason bietet somit für Patienten mit Multiplen Myelom, die bereits mindestens 4 Vortherapien erhalten haben und die auf nur noch wenige Wirkstoffe ansprechen, eine zusätzliche wirksame Therapieoption.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Vorbemerkung

Als allgemeine Quellen für die Beschreibung der Prävalenz und der Inzidenz des Multiplen Myeloms in Deutschland werden die Zahlen des Robert Koch-Institutes (RKI) und des Zentrums für Krebsregisterdaten im RKI (ZfKD) herangezogen. Diese Quellen wurden bereits in früheren Nutzenbewertungen in der Indikation Multiples Myelom verwendet und akzeptiert [48-50]. Die Daten in den Datenbanken des RKI und des ZfKD zum Multiplen Myelom beruhen auf dem ICD-10 C90: Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen (ICD: International Classification of Diseases). Der ICD-10 C90 umfasst neben dem Multiplen Myelom (ICD-10 C90.0) auch die Diagnosen der Plasmazellenleukämie (ICD-10 C90.1), des extramedullären Plasmozytoms (ICD-10 C90.2) und des solitären Plasmozytoms (ICD-10 C90.3). Der ICD-10 C90.0 stellt dabei innerhalb der Diagnosegruppe ICD-10 C90 den weitaus größten prozentualen Anteil dar. Das IQWiG geht in der Dossierbewertung zu Elotuzumab von einem Anteil von ca. 97 % aus [48]. Daher werden die Angaben zum ICD-10 C90 für die annäherungsweise Berechnung der Prävalenz und Inzidenz des Multiplen Myeloms verwendet. Für die Berechnungen werden alle erwachsenen Patienten ab einem Alter von 20 Jahren aus den RKI-Daten berücksichtigt.¹ Dies stellt eine sehr gute Annäherung an die Prävalenz und Inzidenz dar.

Inzidenz des Multiplen Myeloms

Aus den Daten des ZfKD im RKI ergibt sich eine Gesamtzahl an Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2018 von 6.343 Patienten, wobei die Anzahl an Neuerkrankungen bei Männern mit 3.535 Fällen deutlich höher lag als die Anzahl bei Frauen (2.808 Fälle) [51]. Die unterschiedliche Verteilung der Erkrankung des Multiplen Myeloms zwischen Männern und Frauen bleibt über die einzelnen Altersgruppen konstant (siehe Abbildung 3-2). Das RKI prognostiziert in seinem Bericht „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ von 2021 einen Anstieg der Fallzahlen für 2022 auf insgesamt 6.500 Fälle [2]. Mit ungefähr 5,5/100.000 bzw. 4/100.000 Einwohnern für Männer und Frauen liegt die altersstandardisierte Erkrankungsrate über die betrachteten Jahre hinweg und für die Prognose im Jahr 2022 in der gleichen Größenordnung [52].

Insgesamt wird daher für das Jahr 2022 von 6.500 Neuerkrankungen eines Multiplen Myeloms für die erwachsene Bevölkerung in Deutschland ausgegangen.

¹ Die RKI-Datenbank weist die Inzidenz- Prävalenz-Daten in Schritten von 3 Altersjahren aus (z. B. 15-19, 20-24 etc.). Für die Bestimmung der erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom entsprechend des Anwendungsgebiets von Selinexor werden Patienten ab 20 Jahren berücksichtigt. Da in der Altersgruppe 15-19 Jahre keine Patienten erfasst sind, entspricht dies allen erwachsenen Patienten mit einem Multiplen Myelom.

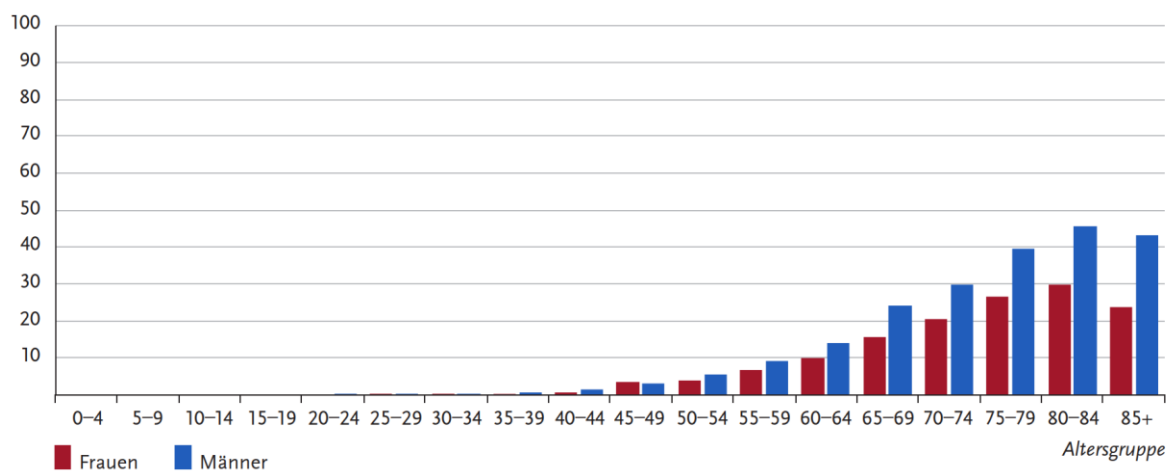


Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 2017 – 2018 je 100.000 Einwohner)

Quelle: [2]

Tabelle 3-2: Geschlechtsspezifische Inzidenz des Multiplen Myeloms, Fallzahlen und standardisierte Erkrankungsrate

Jahr	Fallzahlen (ICD-10 C90)			Standardisierte Erkrankungsrate ^a	
	Frauen	Männer	Gesamt	Frauen	Männer
2013	3.088	3.745	6.833	4,1	6,2
2014	3.132	3.730	6.862	4,1	6,1
2015	3.266	4.004	7.270	4,2	6,4
2016	3.184	4.096	7.280	4,0	6,4
2017	3.329	3.815	7.144	4,3	5,9
2018 ^b	2.810	3.540	6.350	3,5	5,4
2022 ^c	3.200	4.400	6.500	3,9	6,4

Inzidenzwerte 2013 - 2017 aus Datenbankabfrage im ZfKD im RKI [51]
^a Altersstandardisiert nach „Europastandard alt“, pro 100.000 Einwohner [52]
^b Krebsarten – Multiples Myelom, RKI [53]
^c Prognose des RKI [2]
 ICD: International Classification of Diseases; RKI: Robert Koch-Institut

Prävalenz des Multiplen Myeloms

Die Prävalenz des Multiplen Myeloms wird vom ZfKD und RKI in 5- bzw. 10-Jahresprävalenzen angegeben. Dabei geben die Jahresprävalenzen die Anzahlen der zu einem bestimmten Zeitpunkt in Deutschland lebenden Personen an, die in den letzten 5 bzw. 10 Jahren am Multiplen Myelom erkrankt sind. Für die 5-Jahresprävalenz werden die Daten der ZfKD-Datenbank von 2013 bis 2018 herangezogen (Tabelle 3-3).

Für 2018 liegt die 5-Jahresprävalenz bei 9.477 für Frauen und bei 11.456 für Männer, womit sich die 5-Jahresprävalenz für 2018 auf insgesamt 20.933 Patienten beläuft. Für die 10-Jahresprävalenz werden ebenfalls die Daten der ZfKD-Datenbank aus den Jahren 2013 bis 2018 herangezogen. Für 2018 gibt das ZfKD eine 10-Jahresprävalenz von 14.191 für Frauen und 16.789 für Männer an, das heißt insgesamt 30.980.

Tabelle 3-3: Geschlechtsspezifische 5- und 10-Jahresprävalenz des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90)

Jahr	5-Jahresprävalenz			10-Jahresprävalenz		
	Frauen	Männer	Gesamt	Frauen	Männer	Gesamt
2013	9.280	11.006	20.286	12.980	15.069	28.049
2014	9.371	11.139	20.510	13.372	15.405	28.777
2015	9.622	11.469	21.091	13.792	16.016	29.808
2016	9.629	11.696	21.325	14.034	16.597	30.631
2017	9.723	11.623	21.346	14.382	16.801	31.183
2018	9.477	11.456	20.933	14.191	16.789	30.980

Quellen: Datenbankabfrage RKI [54]
ICD: International Classification of Diseases; RKI: Robert Koch-Institut

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Inzidenzentwicklung des Multiplen Myeloms

Anhand der dargestellten Daten der ZfKD-Datenbank von 2013 bis 2018 für die Inzidenz des Multiplen Myeloms in Deutschland wurde die jährliche Steigerungsrate berechnet, um die Werte für die Jahre 2022 bis 2027 zu prognostizieren. Durch einen leichten Rückgang der Inzidenz von 6.833 (2013) auf 6.350 (2018) ergibt sich eine mittlere jährliche Steigerungsrate von $-1,46\%$ (siehe Tabelle 3-4), welche als Untergrenze für die mittlere jährliche Steigerungsrate angesehen wird. Betrachtet man den gesamten erfassten Zeitraum der ZfKD-Datenbank von 1999 bis 2018, ergibt sich eine mittlere jährliche Steigerungsrate von $1,16\%$ (siehe Tabelle 3-4), welche als Obergrenze der mittleren jährlichen Steigerungsrate herangezogen wird.

Ausgehend von einer mittleren jährlichen Steigerungsrate der Inzidenz zwischen $-1,46\%$ und $1,16\%$ ergibt sich, basierend auf der vom RKI prognostizierten Inzidenz für 2022, eine Spanne von 6.040 bis 6.885 Patienten für das Jahr 2027 (Tabelle 3-4). Die Inzidenz bleibt daher über die betrachteten Jahre weitestgehend stabil.

Tabelle 3-4: Prognose der Inzidenz des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90)

Jahr	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Steigerungsrate	Prognose der Inzidenz (untere Grenze)^a					
-1,46 %	6.500	6.405	6.312	6.220	6.129	6.040
Steigerungsrate	Prognose der Inzidenz (obere Grenze)^b					
1,16 %	6.500	6.575	6.651	6.728	6.806	6.885
^a Jährliche Steigerungsrate (2013 – 2018) = $\sqrt[5]{\frac{\text{Inzidenz 2018}}{\text{Inzidenz 2013}}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{6.350}{6.833}} - 1 = 0,98545 - 1 = -1,46 \%$ ^b Jährliche Steigerungsrate (1999 – 2018) = $\sqrt[19]{\frac{\text{Inzidenz 2018}}{\text{Inzidenz 1999}}} - 1 = \sqrt[19]{\frac{6.350}{5.102}} - 1 = 1,01158 - 1 = 1,16 \%$ Quellen: RKI [2, 53]; eigene Berechnungen ICD: International Classification of Diseases RKI: Robert Koch-Institut						

Prävalenzentwicklung des Multiplen Myeloms

Als Basis für die Prävalenzentwicklung des Multiplen Myeloms werden die 5- und 10-Jahresprävalenzen der ZfKD-Datenbank verwendet. Hierbei bezieht sich die 5- bzw. 10-Jahresprävalenz auf die Anzahl der zum Ende des angegebenen Jahres lebenden Personen, die innerhalb der 5- bzw. 10-Jahre zuvor erstmals erkrankt sind. Aus den Daten der ZfKD-Datenbank lassen sich sowohl für die 5- als auch für die 10-Jahresprävalenz Unter- und Obergrenzen für die mittlere jährliche Steigerungsrate berechnen. Für die Berechnung der Untergrenze wird die Prävalenz der Jahre 2013 und 2018 verwendet und für die Obergrenze die Prävalenz der Jahre 2004 und 2018. Daraus ergibt sich eine Spanne in der mittleren jährlichen Steigerungsrate für die 5-Jahresprävalenz von 0,63 % bis 2,36 % (siehe Tabelle 3-5). Auf Grundlage der Prävalenz aus dem Jahre 2018 vom RKI wird die 5-Jahresprävalenz für das Jahr 2027 mit 22.150 bis 25.827 Patienten angegeben. Für die 10-Jahresprävalenz wurden die Daten der gleichen Jahre verwendet, woraus sich eine mittlere jährliche Steigerungsrate von 2,01 % bis 3,04 % ergibt. Die Prognose der 10-Jahresprävalenz für das Jahr 2027 liegt damit zwischen 37.083 und 40.570 Patienten (siehe Tabelle 3-5).

Ausgehend von einer mittleren jährlichen Steigerungsrate der Prävalenz zwischen 0,63 % und 2,36 % für die 5-Jahresprävalenz, bzw. 2,01 % und 3,04 % für die 10-Jahresprävalenz ergibt sich, basierend auf der vom RKI veröffentlichten Prävalenz für 2018, eine Spanne von 22.150 bis 25.827 Patienten auf Basis der 5-Jahresprävalenz für das Jahr 2027 (Tabelle 3-5). Die 10-Jahresprävalenz wird für das Jahr 2027 zwischen 37.083 und 40.570 prognostiziert. Damit bleibt die Prävalenz mit einem sehr geringen Anstieg über die betrachteten Jahre weitestgehend stabil.

Tabelle 3-5: Prognose der Prävalenz des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90)

Jahr	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Steigerungsrate	Prognose der 5-Jahresprävalenz								
0,63 % (untere Grenze) ^a	21.065	21.198	21.331	21.466	21.601	21.737	21.874	22.012	22.150
2,36 % (obere Grenze) ^b	21.427	21.934	22.452	22.982	23.525	24.080	24.649	25.231	25.827
Steigerungsrate	Prognose der 10-Jahresprävalenz								
2,01 % (untere Grenze) ^c	31.9605	32.243	32.894	33.557	34.235	34.925	35.630	36.349	37.083
3,04 % (obere Grenze) ^d	31.922	32.893	33.894	34.925	35.988	37.082	38.210	39.373	40.570
^a Jährliche Steigerungsrate 5-Jahresprävalenz (2013 – 2018) = $\sqrt[5]{\frac{\text{Prävalenz 2018}}{\text{Prävalenz 2013}}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{20.933}{20.286}} - 1 = 1,0063 - 1 = 0,63 \%$									
^b Jährliche Steigerungsrate 5-Jahresprävalenz (2004 – 2018) = $\sqrt[14]{\frac{\text{Prävalenz 2018}}{\text{Prävalenz 2004}}} - 1 = \sqrt[14]{\frac{20.933}{15.097}} - 1 = 1,02362 - 1 = 2,36 \%$									
^c Jährliche Steigerungsrate 10-Jahresprävalenz (2013 – 2018) = $\sqrt[5]{\frac{\text{Prävalenz 2018}}{\text{Prävalenz 2013}}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{30.980}{28.049}} - 1 = 1,02018 - 1 = 2,01 \%$									
^d Jährliche Steigerungsrate 10-Jahresprävalenz (2004 – 2018) = $\sqrt[14]{\frac{\text{Prävalenz 2018}}{\text{Prävalenz 2004}}} - 1 = \sqrt[14]{\frac{30.980}{20.364}} - 1 = 1,03042 - 1 = 3,04 \%$									
Quelle: RKI [2, 54]; eigene Berechnungen									
ICD: International Classification of Diseases; RKI: Robert Koch-Institut									

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Nexpovio® ist zugelassen, in Kombination mit Dexamethason, für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens vier vorausgegangene Therapie erhalten haben und refraktär gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei Immunmodulatoren und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper waren, sowie Krankheitsprogression unter der letzten Therapie gezeigt haben.	- ¹	570 – 1.130
¹ Die Herleitungen erfolgt direkt auf Ebene der GKV-Patienten, weshalb nur diese angegeben werden. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Selinexor ist in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens 4 vorausgegangene Therapien erhalten haben und refraktär gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK sind, sowie eine Krankheitsprogression unter der letzten Therapie gezeigt haben. Die Zielpopulation zeichnet sich daher durch folgende Eigenschaften aus:

- Diagnose eines Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0),
- Mindestens 4 vorausgegangene Therapien,
- Erkrankung ist refraktär gegenüber 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK.

Für die Herleitung der Zielpopulation von Selinexor wird zum einen auf die Prävalenzdaten aus dem vorherigen Abschnitt 3.2.3 und zum Anderen auf frühere Nutzenbewertungsverfahren aus der Indikation des Multiplen Myeloms in der gleichen Therapielinie wie Selinexor zurückgegriffen [48, 55-58].

Sofern möglich, wird mit einer Spanne der Patientenpopulation gerechnet, um mögliche Unsicherheiten durch die Übertragung von Inzidenzwerten auf die Prävalenz abzudecken. Die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation wird entsprechend der vorherigen Nutzenbewertungsverfahren in 5 Schritten hergeleitet (siehe Tabelle 3-7).

Im ersten Schritt wird die 10-Jahresprävalenz für das Jahr 2022 mit 33.557 – 34.925 Patienten prognostiziert. Im nächsten Schritt werden nur Patienten mit der ICD-10 C90.0 berücksichtigt. Entsprechend der Dossierbewertung des IQWiG zu Elotuzumab beträgt dieser Anteil 96,3 – 97,7 % [48]. Dies ergibt eine Anzahl von 32.315 – 33.122 Patienten. Ebenfalls werden nicht therapiebedürftige Patienten ausgeschlossen (Patienten mit schwelendem multiplem Myelom [SMM]). Entsprechend der Nutzenbewertungen zu Belantamab-Mafodotin und Daratumumab liegt der Anteil der therapiebedürftigen Patienten der ICD-10 C90.0 zwischen 85 – 92 % [58, 59], dabei wurde berücksichtigt, dass mit einer jährlichen Rate von 10 % nicht therapiebedürftige Patienten mit einem SMM in den ersten fünf Jahren nach Diagnosestellung ein therapiebedürftiges Multiples Myelom entwickeln [60]. Nach der Reduktion um diese Patienten ergeben sich in diesem Schritt 27.952 – 31.665 Patienten.

Als nächster Schritt wird der Anteil der Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien ermittelt. Laut Literatur beträgt dieser Anteil nur 2 % der Patienten mit Multiplem Myelom [61]. In dem Nutzenbewertungsverfahren von Belantamab-Mafodotin wurde der Anteil der Patienten mit 4 vorangegangenen Therapien mit 4 % angegeben [62]. Da weitere Quellen nicht verfügbar sind, ergibt sich eine Spanne von 2 – 4 % für den Anteil der Patienten mit einem Multiplem Myelom, die bereits mindestens 4 Vortherapien erhalten haben; daraus ergibt sich eine Patientenzahl von 559 – 1.267.

Im letzten Schritt wird die Anzahl der Patienten in der GKV ermittelt. Dazu wird der Bevölkerungsstand in Deutschland von 83.155.031 anhand des Mikrozensus vom 31.12.2020 herangezogen [63], in der GKV gab es im Jahr 2020 73.247.131 Versicherte [64]. Daraus ergibt sich ein Anteil von 88,1 % gesetzlich Versicherter in Deutschland. Die Anzahl der GKV-Versicherten mit Multiplem Myelom mit 4 Vortherapien, die refraktär gegenüber 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK sind, beträgt nach Anwendung aller Berechnungsschritte somit 492 – 1.116 Patienten (siehe Tabelle 3-7 für die Berechnungsschritte).

Tabelle 3-7: Herleitung der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2022.

Herleitungsschritt	Anzahl der Patienten
1. Schritt	
10-Jahresprävalenz des Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) für Deutschland aus dem Jahr 2022 ^a	33.557 – 34.925
2. Schritt	
Anteil der Patienten mit Multiplen Myelom (ICD-10 C90.0) (96,3 – 97,7 %) ^b	32.315 – 34.122
3. Schritt	
Anteil der therapiebedürftigen Patienten (85 – 92 %) unter Berücksichtigung progredienter Patienten (10 %) ^c	27.952 – 31.665
4. Schritt	
Anteil der Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien (2 – 4 %) ^c	559 – 1.267
5. Schritt	
GKV-Patienten (88,1 %)^d = Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Selinexor	492 – 1.116
^a siehe Tabelle 3-5	
^b Dossierbewertung zu Elotuzumab [48]	
^c Dossierbewertung zu Belantamab-Mafodotin [58, 59]	
^d Bevölkerung 2020: 83.155.031 [63]; GKV-Versicherte 2020: 73.274.131 [64]	

Die Herleitung der Zielpopulation von Selinexor kommt zu einem Ergebnis von 492 – 1.116 Patienten mit Multiplen Myelom mit 4 Vortherapien, die refraktär gegenüber 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK sind. Zum Vergleich wird in dem G-BA-Beschluss zu Patienten in der gleichen Therapielinie die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation vom G-BA mit 570 – 1.130 Patienten angegeben [65]. Beide Zielpopulationen liegen daher in einer ähnlichen Größenordnung. Durch die Verfahrenskonsistenz, mit der der G-BA die Festlegung der Größe der Zielpopulation begründet, wird daher auch im vorliegenden Dossier von einer GKV-Zielpopulation von 570 – 1.130 Patienten im Anwendungsgebiet von Selinexor ausgegangen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Selinexor	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.	Nicht-quantifizierbar	570 – 1.130
CD38-mAK: monoklonaler Anti-CD38-Antikörper; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMiD: Immunmodulatorisches Arzneimittel (Immunomodulatory Drug); PI: Proteasominhibitor			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angabe zur Größe der Patientenpopulationen in Tabelle 3-8 ergibt sich aus der Herleitung der Zielpopulation von Selinexor in Abschnitt 3.2.4. Aus der in Modul 4B dargestellten Evidenz ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für Selinexor für alle Patienten im Anwendungsgebiet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen

berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Eine Literaturrecherche wurde durchgeführt um Fachartikel und Leitlinien für die Beschreibung der Erkrankung und der Ursachen der Erkrankung zu identifizieren.

Zur Charakterisierung der Zielpopulation von Selinexor wurden die relevanten Informationen aus der Fachinformation herangezogen.

Prävalenz- und Inzidenzangaben erfolgten anhand der Daten des Krebsregisters des RKI und der Datenbank des ZfKD. Die Recherche fand zwischen dem 23.08.2021 und dem 06.09.2021 statt und wurde am 25.03.2022 letztmalig aktualisiert.

Die Eingrenzung der Zielpopulation erfolgt basierend auf der Grundlage der RKI-Daten und wurde analog zu früheren Nutzenbewertungen hergeleitet. Aufgrund der hohen allgemeinen Akzeptanz der Daten des RKI und der Krankenkassendaten für den deutschen Versorgungskontext wird keine ergänzende Literaturrecherche durchgeführt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Nolan KD, Mone MC, Nelson EW (2005): Plasma cell neoplasms: Review of disease progression and report of a new variant. *Surgical Oncology*; 14(2):85-90.
2. Robert Koch Institut (RKI) (2021): Krebs in Deutschland für 2017/2018. [Zugriff: 23.03.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2018): Onkopedia-Leitlinie – Multiples Myelom. [Zugriff: 23.07.2021]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
4. van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL (2021): Multiple myeloma. *The Lancet*; 397(10272):410-27.
5. Rajkumar SV (2020): Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*; 95(5):548-67.
6. Marinac CR, Ghobrial IM, Birmann BM, Soiffer J, Rebbeck TR (2020): Dissecting racial disparities in multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*; 10(2):1-8.

7. González D, van der Burg M, García-Sanz R, Fenton JA, Langerak AW, González M, et al. (2007): Immunoglobulin gene rearrangements and the pathogenesis of multiple myeloma. *Blood*; 110(9):3112-21.
8. Gundesen MT, Lund T, Moeller HEH, Abildgaard N (2019): Plasma Cell Leukemia: Definition, Presentation, and Treatment. *Current Oncology Reports*; 21(1):8.
9. Albarracín F, Fonseca R (2011): Plasma cell leukemia. *Blood Reviews*; 25(3):107-12.
10. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE (2012): The genetic architecture of multiple myeloma. *Nature Reviews Cancer*; 12(5):335-48.
11. Straka C, Abedinpour F, Fischer N, Wacker A (2010): Multiples Myelom. *Der Onkologe*; 16(3):232-41.
12. Fairfield H, Falank C, Avery L, Reagan MR (2016): Multiple myeloma in the marrow: pathogenesis and treatments. *Annals of the New York Academy of Sciences*; 1364(1):32-51.
13. Nau KC, Lewis WD (2008): Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*; 78(7):853-9.
14. Kingsley LA, Fournier PGJ, Chirgwin JM, Guise TA (2007): Molecular Biology of Bone Metastasis. *Molecular Cancer Therapeutics*; 6(10):2609-17.
15. Kyle RA, Rajkumar SV (2009): Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*; 23(1):3-9.
16. Goldner W (2016): Cancer-Related Hypercalcemia. *Journal of Oncology Practice*; 12(5):426-32.
17. Mikhael J (2020): Treatment Options for Triple-class Refractory Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*; 20(1):1-7.
18. Usmani S, Ahmadi T, Ng Y, Lam A, Desai A, Potluri R, et al. (2016): Analysis of Real-World Data on Overall Survival in Multiple Myeloma Patients With ≥ 3 Prior Lines of Therapy Including a Proteasome Inhibitor (PI) and an Immunomodulatory Drug (IMiD), or Double Refractory to a PI and an IMiD. *The Oncologist*; 21(11):1355-61.
19. Mitsiades CS, Mitsiades NS, Munshi NC, Richardson PG, Anderson KC (2006): The role of the bone microenvironment in the pathophysiology and therapeutic management of multiple myeloma: Interplay of growth factors, their receptors and stromal interactions. *European Journal of Cancer*; 42(11):1564-73.
20. Waldschmidt JM, Simon A, Wider D, Müller SJ, Follo M, Ihorst G, et al. (2017): CXCL12 and CXCR7 are relevant targets to reverse cell adhesion-mediated drug resistance in multiple myeloma. *British Journal of Haematology*; 179(1):36-49.
21. Noonan K, Borrello I (2011): The Immune Microenvironment of Myeloma. *Cancer Microenvironment*; 4(3):313-23.
22. Holland JF, Hosley H, Scharlau C, Carbone PP, Frei E, III, Brindley CO, et al. (1966): A Controlled Trial of Urethane Treatment in Multiple Myeloma. *Blood*; 27(3):328-42.
23. Korst DR, Clifford GO, Fowler WM, Louis J, Will J, Wilson HE (1964): Multiple Myeloma: II. Analysis of Cyclophosphamide Therapy in 165 Patients. *JAMA*; 189(10):758-62.
24. Janssen-Cilag International (2016): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Daratumumab (Darzalex®) - Modul 3A. [Zugriff: 29.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1483/2016-05-25_Modul3A_Daratumumab.pdf.
25. Mai EK, Haas E-M, Lücke S, Löffrich M, Kunz C, Pritsch M, et al. (2018): A systematic classification of death causes in multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*; 8(3):30.

26. Larocca A, Mina R, Gay F, Bringhen S, Boccadoro M (2017): Emerging drugs and combinations to treat multiple myeloma. *Oncotarget*; 8(36):60656-72.
27. Rajkumar SV (2014): Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*; 89(10):998-1009.
28. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. (2015): Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology*; 33(26):2863-9.
29. Kazandjian D (2016): Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Seminars in Oncology*; 43(6):676-81.
30. Anderson KC (2012): The 39th David A. Karnofsky Lecture: Bench-to-Bedside Translation of Targeted Therapies in Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*; 30(4):445-52.
31. Nooka AK, Kaufman JL, Lonial S (2016): Efficacy and safety of triplet versus doublet salvage therapies among relapsed myeloma patients: Meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. *Journal of Clinical Oncology*; 34(15_suppl)
32. Janssen-Cilag International (2016): DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juli 2021 [Zugriff: 19.08.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Leitlinienprogramm Onkologie (2022): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom, Langversion 1.0, Februar 2022, AWMF-Registernummer: 018/035OL [Zugriff: 24.02.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf.
34. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. (2021): Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*; 32(3):309-22.
35. Bristol Myers Squibb (BMS) (2016): Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 01/2022 [Zugriff: 22.03.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. Sanofi (2020): SARCLISA® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 12/2021 [Zugriff: 22.03.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
37. Bristol Myers Squibb (BMS) (2021): ABECMA® 260 – 500 × 10⁶ Zellen Infusionsdispersion; Fachinformation. Stand: 01/2022 [Zugriff: 22.03.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. Pinto V, Bergantim R, Caires HR, Seca H, Guimarães JE, Vasconcelos MH (2020): Multiple Myeloma: Available Therapies and Causes of Drug Resistance. *Cancers*; 12(2):407.
39. Argueta C, Kashyap T, Klebanov B, Unger TJ, Guo C, Harrington S, et al. (2018): Selinexor synergizes with dexamethasone to repress mTORC1 signaling and induce multiple myeloma cell death. *Oncotarget*; 9(39):25529-44.
40. Stemline Therapeutics B.V. (2021): NEXPOVIO® 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2022 [Zugriff: 10.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
41. Burwick N, Sharma S (2019): Glucocorticoids in multiple myeloma: past, present, and future. *Annals of Hematology*; 98(1):19-28.

42. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, et al. (2019): Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*; 33(9):2266-75.
43. Gasparetto C, Lentzsch S, Schiller G, Callander N, Tuchman S, Chen C, et al. (2021): Selinexor, daratumumab, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *eJHaem*; 2(1):56-65.
44. Grosicki S, Simonova M, Spicka I, Pour L, Kriachok I, Gavriatopoulou M, et al. (2020): Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*; 396(10262):1563-73.
45. Chen CI, Bahlis N, Gasparetto C, Tuchman SA, Lipe BC, Baljevic M, et al. (2019): Selinexor, Pomalidomide, and Dexamethasone (SPd) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Blood*; 134(Supplement_1):1-8.
46. Gasparetto C, Lipe B, Tuchman S, Bahlis NJ, Sutherland HJ, Rossi AC, et al. (2021): Selinexor containing regimens in patients with multiple myeloma (MM) previously treated with anti-CD38 monoclonal antibodies (α CD38 mAbs). *Journal of Clinical Oncology*; 39(15_suppl):e20020-e.
47. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2022): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Multiple Myeloma Version 5.2022 - March 09, 2022. [Zugriff: 22.03.2022]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2016): IQWiG-Berichte – Nr. 426 Elotuzumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 06.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1493/2016-06-01_D-232_Elotuzumab_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf.
49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): IQWiG-Berichte – Nr. 698 Daratumumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 06.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2624/2018-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab-D-403.pdf.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): IQWiG-Berichte – Nr. 814 Pomalidomid (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 06.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3117/2019-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pomalidomid-D-456.pdf.
51. Robert Koch Institut (RKI) (2021): Daten zur 5- und 10- Jahresinzidenz bei Patienten mit Multiplen Myelom (ICD-10 C90), 2021. [Zugriff: 23.03.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
52. Robert Koch Institut (RKI) (2021): Daten zur 5- und 10- Jahresinzidenzrate bei Patienten mit Multiplen Myelom (ICD-10 C90), 2021. [Zugriff: 23.03.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
53. Robert Koch Institut (RKI) (2021): Krebsarten - Multiples Myelom Stand 29.11.2021. [Zugriff: 01.12.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Multiples%20Myelom/multiples_myelom_node.html.
54. Robert Koch Institut (RKI) (2021): Daten zur 5- und 10-Jahresprävalenz bei Patienten mit Multiplen Myelom (ICD-10 C90), 2021. [Zugriff: 23.03.2022]. URL:

- https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
55. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): IQWiG-Berichte – Nr. 560 Carfilzomib (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 06.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2031/2017-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Carfilzomib-D-302.pdf.
 56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): IQWiG-Berichte – Nr. 1090 Carfilzomib (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 06.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4382/2021-01-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Carfilzomib_D-617.pdf.
 57. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): IQWiG-Berichte – Nr. 504 Ixazomib (multiples Myelom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. [Zugriff: 06.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1785/2017-01-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Ixazomib-D-272.pdf.
 58. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): IQWiG-Berichte – Nr. 1013 Belantamab-Mafodotin (multiples Myelom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. [Zugriff: 06.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4050/2020-09-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Belantamab-Mafodotin_D-582.pdf.
 59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): IQWiG-Berichte – Nr. 562 Daratumumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 06.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2047/2017-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab-D-310.pdf.
 60. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Rajkumar SV (2013): Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia*; 27(4):941-6.
 61. Raab MS, Cavo M, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, et al. (2016): Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *British Journal of Haematology*; 175(1):66-76.
 62. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): IQWiG-Berichte – Nr. 1047; Belantamab-Mafodotin (multiples Myelom) – Addendum zum Auftrag G20-22. [Zugriff: 01.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4271/2021-02-04_Addendum-IQWiG_Belantamab-Mafodotin_D-582.pdf.
 63. Statistisches Bundesamt (2021): Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Altersgruppen (ab 2011). [Zugriff: 29.03.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html>.
 64. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2021): Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2020 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) Stand: 24. März 2021. [Zugriff: 25.03.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf.
 65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Belantamab-Mafodotin (Multiples Myelom, mind. 4 Vortherapien, Monotherapie).

[Zugriff: 01.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4731/2021-03-04_AM-RL-XII_Belantamab-Mafodotin_D-582_BAnz.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-17 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-9 bis Tabelle 3-17 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selinexor in Kombination mit Dexamethason				
Selinexor (Nexpvio®)	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben und deren	An den Tagen 1 und 3 eines wöchentlichen Zyklus für 20 Wochen	20 Zyklen (≙ 40 Behandlungstage)	2
Dexamethason (Dexamethason TAD®)	Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.	An den Tagen 1 und 3 eines wöchentlichen Zyklus für 20 Wochen	20 Zyklen (≙ 40 Behandlungstage)	2
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuell unterschiedlich	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist..	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>CD38-mAK: monoklonaler Anti-CD38-Antikörper; IMiD: Immunmodulatorisches Arzneimittel (Immunomodulatory Drug); PI: Proteasom-inhibitor</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Abschnitt 3.3.1 aufgeführte Patientengruppe bezieht sich auf erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist. Die zVT ist laut G-BA patientenindividuell unter Auswahl von Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Daratumumab, Elotuzumab, Panobinostat, Dexamethason, Prednisolon, pegliertem liposomalem Doxorubicin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Melphalan, Carmustin, Vincristin und Best-Supportive Care; unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel [1]. Die CAR-T-Zelltherapie Idecabtagen Vicleucel, das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Belantamab-Mafodotin und der CD38-mAK Isatuximab sind nach Auffassung von Stemline ebenso Bestandteile der zVT für die genannte Patientengruppe. Obwohl die eingesetzten Therapie- regime bei diesen Patienten größtenteils bekannt sind (siehe Abschnitt 3.1.1 zu den Daten des „TherapieMonitor Multiples Myelom“ vom OncologyInformationService), kann mit Blick auf die zahlreichen Therapieoptionen, die patientenindividuell unterschiedlich sind, an dieser Stelle kein Behandlungsmodus generell festgelegt werden.

Unter Berücksichtigung der besonderen Umstände der Patienten mit Multiplem Myelom, die 4 oder mehr vorangegangene Therapien erhalten haben, werden nur die ersten 20 Behandlungs- wochen des ersten Therapiejahres gezeigt. Diese 20 Wochen stellen eine gute Schätzung der Behandlungsrealität der Patienten im Anwendungsgebiet von Selinexor dar. So wurden die Patienten im Anwendungsgebiet von Selinexor in der Zulassungsstudie STORM durchschnittlich etwa 11 Wochen (74,3 Tage) und in der Studie XPORT-MM-028 etwa 22 Wochen (156,1 Tage) behandelt (siehe M4B, Abschnitt 3.2.3.2.1.1). In der Studie MARCH betrug die Behandlungsdauer bei Patienten, bei denen die Selinexor-Dosis reduziert wurde, 16,6 Wochen [2].

Für die patientenindividuellen Therapien könnten die daraus folgenden Kosten auch die Titrations- und Erhaltungsphasen in den ersten 20 Wochen mit einbeziehen, insofern die jeweilige Therapie eine Titrationsphase laut Fachinformation vorsieht.

Dosierungsschema von Dexamethason: Information zu den Angaben über Behandlungsdauer und Verbrauch

Die Fachinformation von Dexamethason bildet die Kombinationstherapie hinsichtlich des empfohlenen Behandlungsmodus nicht ab, deshalb werden die Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch bzw. Dosierungsschema bei der Kombinationstherapie der Fachin- formation des primär genannten Kombinationspartners entnommen, in diesem Fall Selinexor. Dieses Vorgehen entspricht aktuellen G-BA-Beschlüssen, wie z. B. dem Verfahren zu Elotuzumab (D-708) [3].

Zu bewertendes Arzneimittel

Selinexor (Nexpovio®) in Kombination mit Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Selinexor in Kombination mit Dexamethason ist zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens 4 vorhergehende Therapien erhalten haben, deren Erkrankung refraktär gegenüber 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK ist, und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist. Dosierungsschemata von Selinexor in Kombination mit Dexamethason richten sich nach der Fachinformation von Nexpovio® [4].

Selinexor in Kombination mit Dexamethason wird zur Therapie des Multiplen Myeloms in einem wöchentlichen Zyklus angewendet. Aufgrund der besonderen Therapiesituation nach 4 oder mehr vorangegangenen Therapien werden nur 20 Wochen Behandlungsdauer dargestellt. Es ergeben sich somit 20 Behandlungszyklen.

Selinexor (Nexpovio®)

Selinexor wird 2 × wöchentlich an den Tagen 1 und 3 verabreicht [4]. Es ergibt sich somit eine Behandlungsdauer je Zyklus von 2 Tagen. Insgesamt ergeben sich so 40 Behandlungen.

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Dexamethason wird zusammen mit Selinexor 2 × wöchentlich an Tag 1 und 3 angewendet [4]. Bei einer Behandlungsdauer je Zyklus von 2 Tagen und 20 Zyklen ergeben sich insgesamt 40 Behandlungen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zVT ist unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des Ansprechens und unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel patientenindividuell unterschiedlich. Der Behandlungsmodus für die zweckmäßige Vergleichstherapie kann daher an dieser Stelle nicht pauschal quantifiziert werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Selinexor in Kombination mit Dexamethason			
Selinexor (Nexpovio®)	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens 4	An den Tagen 1 und 3 eines wöchentlichen Zyklus für 20 Wochen	40
Dexamethason (Dexamethason TAD®)	Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38- mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.	An den Tagen 1 und 3 eines wöchentlichen Zyklus für 20 Wochen	40
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuell unterschiedlich	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38- mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>CD38-mAK: monoklonaler Anti-CD38-Antikörper; IMiD: Immunmodulatorisches Arzneimittel (Immunomodulatory Drug); PI: Proteasominhibitor</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selinexor in Kombination mit Dexamethason				
Selinexor (Nexpovio®)	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.	40	80 mg	3.200 mg (≙ 160 FT à 20 mg)
Dexamethason (Dexamethason TAD®)		40	20 mg	800 mg (≙ 20 TAB à 40 m ¹)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuell unterschiedlich	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>¹ Selinexor in Kombination mit Dexamethason ist mit Blick auf die besondere refraktäre Situation und limitierte Therapiedauer der Patienten begrenzt. Es erfolgt somit keine tablettengenaue Berechnung, sondern es werden im Rahmen der Berechnung der Arzneimittelkosten vollständige Packungen angesetzt.</p> <p>CD38-mAK: monoklonaler Anti-CD38-Antikörper; FT: Filmtablette; IMiD: immunmodulatorisches Arzneimittel (Immunomodulatory drug); p. o.: peroral (per os); PI: Proteasominhibitor; TAB: Tablette</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Tabelle 3-11 zeigt den berechneten Jahresdurchschnittsverbrauch der Wirkstoffe des zu bewertenden Arzneimittels sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Berechnung speist sich aus den Angaben der Fachinformation, insbesondere aus den Vorgaben zu Behandlungsmodus, Dosierung und Behandlungstagen pro Patient/pro Jahr im entsprechenden Anwendungsgebiet.

Ein haltbarkeitsbedingter Verwurf gemäß Abschnitt 6.3 und 6.6 der Fachinformation wird, sofern zutreffend, analog zur bisherigen Beschlusspraxis des G-BA in der Kostendarstellung berücksichtigt.

Die Angabe zum Jahresdurchschnittsverbrauch erfolgt in Milligramm und Tablettenanzahl.

Zu bewertendes Arzneimittel

Selinexor (Nexpovio®) in Kombination mit Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Dosierungsschemata von Selinexor in Kombination mit Dexamethason richten sich nach der Fachinformation von Nexpovio® [4].

Selinexor (Nexpovio®)

Laut Fachinformation wird Selinexor 2 × wöchentlich peroral (p. o., per os) in einer Dosierung von 80 mg an den Tagen 1 und 3 verabreicht [4]. Dies entspricht einer Dosis von 80 mg pro Behandlungstag. Bei 40 Behandlungstagen im Behandlungszeitraum ergibt sich folglich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.200 mg, dies entspricht 160 Filmtabletten à 20 mg Selinexor².

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Da laut Fachinformation eine Teilbarkeit der 40 mg Dexamethason-Tablette vorliegt, die eine Teilung in gleiche Dosen ermöglicht, wird diese im Folgenden berücksichtigt [5].

Die Gabe von Dexamethason erfolgt zusammen mit Selinexor an den Tagen 1 und 3 2 × wöchentlich p. o. in einer Dosierung von 20 mg. Der jährliche Verbrauch bei 40 Behandlungstagen und 20 mg Dosierung pro Behandlungstag beträgt somit 800 mg, entsprechend 20 Tabletten à 40 mg³.

² 40 Behandlungstage × 80 mg = 3.200 mg

4 Filmtabletten à 20 mg pro Behandlungstag × 40 Behandlungstage = 160 Filmtabletten

160 Filmtabletten/Behandlungsjahr bei einer Packungsgröße von 20 Stück = 8 Packungen

³ 40 Behandlungstage × 20 mg = 800 mg

0,5 Tabletten à 40 mg pro Behandlungstag × 40 Behandlungstage = 20 Tabletten

20 Tabletten/Behandlungsjahr bei einer Packungsgröße von 20 Stück = 1 Packung

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel patientenindividuell unterschiedlich. Der Jahresverbrauch pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie kann daher an dieser Stelle nicht pauschal quantifiziert werden.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Selinexor (Nexpovio®) Filmtablette	Nexpovio® 20 mg Filmtabletten, 20 Filmtabletten PZN: 18093491 AVP: 10.954,09 €	10.330,02 € [1,77 € ^a ; 622,30 € ^b]
Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette	DEXAMETHASON TAD® 40 mg Tabletten, 20 Tabletten, N1 PZN: 13721959 Festbetrag: 81,55 €	79,78 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b]
ABDA-Artikelstamm: 01.09.2022 ^a Rabatt nach § 130 SGB V ^b Rabatt nach § 130a SGB V AVP: Apothekenverkaufspreis; N (1 – 3): Packungsgrößenkennzeichen; PZN: Pharmazentralnummer		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten pro Packung aus GKV-Perspektive

Tabelle 3-12 präsentiert Einzelpräparate auf Ebene der Apothekenverkaufspreise (AVP; inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte für die jeweilige Packung. Folgende vorgeschriebene Rabatte werden, sofern zutreffend, vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte bzw. 6 % für patentfreie, nicht festbetragsgeregelte Produkte); ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V (+ 10 % für nicht festbetragsgebundene generische Arzneimittel),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt in Höhe von 10 %),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium).

Preisinformationen (mitsamt gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten) der Präparate, die in Tabelle 3-12 bzw. in den medikamentösen Therapien berücksichtigt werden, sind dem ABDA-Artikelstamm entnommen⁴. Die Preisabfrage erfolgte am 01.09.2022. Die dort aufgeführten Preise sind darüber hinaus Grundlage für alle weiteren Berechnungen, die zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten benötigt werden. Allgemein wird für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten die in der ABDA-Datenbank gelistete und im Verkehr befindliche Originalpackung mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße herangezogen. Packungen, die nicht im Vertrieb oder ausschließlich für den Einsatz im Krankenhaus bestimmt sind oder (re-)importiert wurden, werden für alle Kalkulationen ausgeschlossen. Die Ermittlung der für die GKV relevanten Jahrestherapiekosten berücksichtigt diejenige Packung bzw. Packungsgrößenkombination, die die laut Fachinformation adäquate Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauches (falls eine Spanne vorliegt) am kostengünstigsten realisiert.

Bei der Kostenberechnung für festbetragsgeregelte Arzneimittel werden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte so angesetzt, wie sie in der ABDA-Datenbank gelistet sind.

⁴ Erforderliche Informationen zur Abgabe und Abrechnung von Arzneimitteln liefert i. d. R. der ABDA-Artikelstamm. Grundlage der dort verfügbaren Daten sind vom ABDA-Pharma-Daten-Service redaktionell bearbeitete und ergänzte Meldungen gegenüber der IFA GmbH (Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH) seitens der Hersteller.

Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie weiterer Arzneimittel im Anwendungsgebiet

In Tabelle 3-13 werden die jährlichen Arzneimittelkosten sowohl für das zu bewertende Arzneimittel, als auch für die zVT ermittelt und zusammengefasst. Grundlage der Kalkulation sind die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-11) sowie die jeweiligen Kosten der Präparate (Tabelle 3-12). Allgemein berechnen sich die Arzneimittelkosten pro Patient/pro Jahr aus den Kosten pro Packung multipliziert mit dem Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen. Die Anzahl der benötigten Packungen pro Jahr ergibt sich aus dem Jahresdurchschnittsverbrauch dividiert durch die Anzahl an Einheiten (hier: Filmtabletten, Tabletten) pro Packung. Die Berechnung der anfallenden Kosten erfolgt mit der ungerundeten Anzahl an Packungen. Relevant anfallender Verwurf wird bei Berechnung der Kosten berücksichtigt.

Tabelle 3-13: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie weiterer Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen ^b	AM-Kosten pro Patient pro Jahr ^c
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selinexor in Kombination mit Dexamethason				
Selinexor (Nexpovio [®]) Filmtablette	Nexpovio [®] 20 St. 20 mg PZN: 18093491 AVP: 10.954,09 €	10.330,02 €	160 Filmtabletten (≙ 8 Packungen)	82.640,16 €
Dexamethason (Dexamethason TAD [®]) Tablette	Dexamethason TAD [®] 20 St. 40 mg (N1) PZN: 13721959 FB: 81,55 €	79,78 €	20 Tabletten (≙ 1 Packung)	79,78 €
Summe der Arzneimittelkosten für Selinexor + Dexamethason				82.719,94 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuell unterschiedlich				
^a vgl. Tabelle 3-12 ^b vgl. Tabelle 3-11 ^c Die Berechnung erfolgt mit der ungerundeten Anzahl an Packungen. AVP: Apothekenverkaufspreis; FB: Festbetrag; N (1 – 3): Packungsgrößenkennzeichen; PZN: Pharmazentralnummer				

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selinexor + Dexamethason				
Selinexor (Nexpovio®)	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Dexamethason (Dexamethason TAD®)		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuell unterschiedlich	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.	Patientenindividuell unterschiedlich		
CD38-mAK: monoklonaler Anti-CD38-Antikörper; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IMiD: Immunmodulatorisches Arzneimittel (Immunomodulatory Drug); PI: Proteasominhibitor				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

GKV-Leistungen entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation, bei denen regelhaft Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen, können gemäß § 4 Abs. 8 AM-NutzenV als zusätzliche GKV-Leistungen geltend gemacht werden. Nachstehend werden die Angaben zu zusätzlichen GKV-Leistungen, die bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen, näher ausgeführt.

Gemäß den Vorgaben des G-BA werden lediglich mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Demnach werden ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation (wie z. B. Infusionsbestecke), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolges oder des Krankheitsverlaufes sowie Routineuntersuchungen und ärztliche Honorarleistungen nicht berücksichtigt.

Laut Fachinformation von Selinexor wird eine Behandlung mit Antiemetika (z. B. 5-HT3-Antagonisten) vor und während der Gabe von Selinexor empfohlen [4]. Da aufgrund des patientenindividuellen Charakters der zVT jedoch anzunehmen ist, dass keine regelhaften Unterschiede bestehen, werden keine zusätzlichen GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel angerechnet. Da die zweckmäßige Vergleichstherapie unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel patientenindividuell unterschiedlich ist, können mögliche zusätzliche GKV-Kosten nicht pauschal quantifiziert werden. Bei Betrachtung der möglichen Auswahl an Wirkstoffen ist jedoch nicht auszuschließen, dass regelhafte Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Produkt und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezüglich zusätzlicher GKV-Leistungen anfallen können.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	
GKV: gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Entfällt, da keine zusätzlichen GKV-Leistungen anzurechnen sind.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Selinexor in Kombination mit Dexamethason			
Selinexor (Nexpovio®)	Erwachsene Patienten Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.	Entfällt	
Dexamethason (Dexamethason TAD®)			
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuell unterschiedlich	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.	Patientenindividuell unterschiedlich	
CD38-mAK: monoklonaler Anti-CD38-Antikörper; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMiD: Immunmodulatorisches Arzneimittel (Immunomodulatory Drug); PI: Proteasominhibitor			

Sonstige GKV-Kosten

Zu den sonstigen GKV-Kosten zählen pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Arzneimittelzubereitungen, die über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehen. Diese werden regelhaft auch vom G-BA veranschlagt [3, 6, 7]. Für das zu bewertende Arzneimittel fallen allerdings keine sonstigen GKV-Kosten an.

Da die zweckmäßige Vergleichstherapie unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des Ansprechens und unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel patientenindividuell unterschiedlich ist, können mögliche sonstige GKV-Kosten anfallen, die aber nicht pauschal quantifiziert werden können. Bei Betrachtung der möglichen Auswahl an Wirkstoffen ist es jedoch wahrscheinlich, dass solche sonstigen GKV-Kosten (bspw. in Form von pauschalen Zuschlägen für die aseptische Herstellung parenteraler Zubereitungen) für einige Therapieoptionen innerhalb der patientenindividuellen Therapie anfallen.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selinexor in Kombination mit Dexamethason					
Selinexor	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.	82.640,16 €	-	-	82.640,16 €
Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.	79,78 €	-	-	79,78 €
Summe					82.719,94 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patienten-individuell unterschiedlich	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.	Patientenindividuell unterschiedlich			
CD38-mAK: monoklonaler Anti-CD38-Antikörper; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMiD: Immunmodulatorisches Arzneimittel (Immunomodulatory Drug); PI: Proteasominhibitor					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Selinexor für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die zuvor mindestens 4 Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens 2 PI, 2 IMiD und 1 CD38-mAK ist, und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist, beträgt 570 – 1.130 Patienten.

Kontraindikation

Laut der aktuellen Fachinformation von Selinexor ist eine Behandlung lediglich im Fall einer Überempfindlichkeit gegenüber der aktiven Substanz selbst, sowie gegenüber der unter Abschnitt 6.1. der Fachinformation aufgelisteten weiteren Bestandteile kontraindiziert [4]. In den zulassungsrelevanten Studien zu Selinexor wurden bei keinem Patienten Kontraindikationen festgestellt. Daher wird der Anteil der Patienten mit Kontraindikationen für Selinexor insgesamt als gering und vernachlässigbar eingeschätzt.

Therapieabbrüche

In der Studie STORM wurden 102 Patienten im Anwendungsgebiet von Selinexor untersucht. Bei 29 Patienten (28,4 %) wurde die Behandlung mit Selinexor aufgrund von UE abgebrochen (siehe M4B, Abschnitt 4.3.2.3.3.1.4.1). In der Studie XPORT-MM-028 war die Abbruchrate mit 18,2 % etwas niedriger (2 von 11 Patienten). Inwiefern die in der Studie STORM beobachtete Abbruchrate auf den Versorgungskontext übertragbar ist, muss anhand der zukünftigen Versorgungspraxis beobachtet werden. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass die Nebenwirkungen durch frühe Diagnosen, Begleitbehandlungen und Dosisanpassungen in der Praxis gut kontrollierbar sein werden, weshalb die Therapieabbrüche den Versorgungsanteil nicht einschränken.

Patientenpräferenzen

Zurzeit liegen keine Daten bezüglich der Patientenpräferenz und Ärztepräferenz zu Selinexor vor, daher kann zu diesem Zeitpunkt noch keine Aussage über den Einfluss dieser Aspekte auf die Versorgungsanteile von Selinexor getroffen werden.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Selinexor ist oral applizierbar und kann daher sowohl im ambulanten als auch im stationären Versorgungsbereich angewendet werden. Selinexor wird in Kombination mit Dexamethason eingesetzt, welches ebenfalls im ambulanten und stationären Versorgungsbereich eingesetzt werden kann. Die Versorgung mit Selinexor wird voraussichtlich zum größten Teil im ambulanten Bereich durchgeführt werden, und somit hat der Versorgungsbereich keinen einschränkten Einfluss auf die Versorgungsanteile.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es wird davon ausgegangen, dass auf Grund der unterschiedlichen Vortherapien und der daraus resultierenden heterogenen Patientenpopulation nicht alle Patienten in der Zielpopulation mit Selinexor behandelt werden. Da aber der therapeutische Bedarf in dem Anwendungsgebiet aufgrund mangelnder Therapiealternativen sehr hoch ist, wird von einem relevanten Versorgungsanteil von Selinexor ausgegangen. Der Anteil der Patienten, die mit Selinexor behandelt werden, lässt sich allerdings zu diesem Zeitpunkt noch nicht quantifizieren. Eine abschließende Quantifizierung der Jahrestherapiekosten ist derzeit somit aber auch nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die relevanten Informationen zu Dosierung und Therapieschema, um Behandlungsdauer und Verbrauch bestimmen zu können, wurden der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels entnommen.

Kosten und relevante Preisinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden dem ABDA-Artikelstamm mit Stand 01.09.2022 entnommen. Unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V wurden die Kosten zudem nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte dargestellt.

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Die Angaben zu den Versorgungsanteilen basieren auf Markteischätzungen, der Fachinformation von Selinexor sowie den Ergebnissen der Studien STORM und XPORT-MM-028.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-286; Selinexor - VERTRAULICH.
2. Qiu L, Xia Z, Fu C, Chen W, Chang C, Fang B, et al. (2022): Selinexor plus low-dose dexamethasone in Chinese patients with relapsed/refractory multiple myeloma previously treated with an immunomodulatory agent and a proteasome inhibitor (MARCH): a phase II, single-arm study. BMC Medicine; 20(1):108.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Elotuzumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason). [Zugriff: 30.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5174/2021-12-16_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-708_BAnz.pdf.
4. Stemline Therapeutics B.V. (2021): NEXPOVIO® 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2022 [Zugriff: 10.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. TAD Pharma (2016): Dexamethason TAD 20 mg/ - 40 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 11/2021 [Zugriff: 30.03.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit

Lenalidomid und Dexamethason). [Zugriff: 30.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4424/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-521_BAnz.pdf.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan – Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro-Grenze). [Zugriff: 30.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3220/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_BAnz.pdf.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß Fachinformation ist die Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung [1].

Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter der Aufsicht von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die in der Behandlung des Multiplen Myeloms erfahren sind.

Die empfohlenen Anfangsdosen von Selinexor und Dexamethason sind wie folgt:

- Selinexor 80 mg oral eingenommen an den Tagen 1 und 3 jeder Woche.
- Dexamethason 20 mg oral eingenommen an den Tagen 1 und 3 jeder Woche zusammen mit Selinexor.

Die Behandlung mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason sollte bis zur Progression der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Wenn eine Selinexor-Dosis vergessen oder verzögert wird oder ein Patient nach einer Selinexor-Dosis erbricht, sollte der Patient die Dosis nicht wiederholen. Der Patient sollte die nächste Dosis am nächsten regulär geplanten Tag einnehmen.

Die empfohlene Anfangsdosis von Selinexor kann bei dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen schrittweise auf 100 mg, 80 mg, bis hin zu 60 mg 1 × wöchentlich angepasst werden.

Selinexor ist zum Einnehmen bestimmt.

Selinexor in Kombination mit Dexamethason (Sd) ist an den Tagen 1 und 3 jeder Woche ungefähr zur gleichen Uhrzeit oral einzunehmen.

Die Tablette ist ganz mit Wasser zu schlucken. Sie darf nicht zerdrückt, zerkaut, zerbrochen oder geteilt werden, um das Risiko einer Hautreizung durch den Wirkstoff zu vermeiden. Sie kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Ältere Menschen

Für Patienten über 65 Jahren ist keine Anpassung der Selinexor-Dosis erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Selinexor-Dosis erforderlich. Von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder Hämodialyse liegen keine Daten vor, sodass eine Dosisempfehlung nicht ausgesprochen werden kann.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Selinexor-Dosis erforderlich. Von Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung liegen nicht ausreichend Daten vor, um eine Dosisempfehlung auszusprechen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Selinexor bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es gibt bei der Behandlung des Multiplen Myeloms keinen relevanten Nutzen von Selinexor bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Empfohlene begleitende Behandlung

Die Patienten sind anzuweisen, während der Behandlung eine angemessene Flüssigkeits- und Kalorienzufuhr aufrechtzuerhalten. Bei Patienten mit Dehydratationsrisiko ist eine intravenöse Hydratation in Betracht zu ziehen.

Vor und während der Behandlung mit Selinexor ist eine prophylaktische Begleitbehandlung mit einem 5-HT₃-Antagonist- und/oder anderen Antiemetika vorzusehen.

Hämatologie

Bei den Patienten ist vor Behandlungsbeginn, während der Behandlung und gemäß klinischer Indikation ein großes Blutbild anzufertigen. Die Überwachung sollte in den ersten zwei Monaten der Behandlung häufiger erfolgen.

Thrombozytopenie

Thrombozytopenie-Ereignisse (Thrombozytopenie; Thrombozytenzahl vermindert) wurden häufig bei Patienten unter Selinexor berichtet. Sie konnten schwerwiegend sein (Grad 3/4). Eine Thrombozytopenie des Grades 3/4 kann mitunter zu klinisch signifikanten Blutungsereignissen und in seltenen Fällen zu einer tödlich verlaufenden Blutung führen.

Thrombozytopenie kann mit Dosisunterbrechungen, Dosisänderungen, Thrombozytentransfusionen und/oder anderen klinisch indizierten Behandlungen behandelt werden. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Blutungen überwacht und umgehend untersucht werden.

Neutropenie

Neutropenie einschließlich schwerer Neutropenie (Grad 3/4) wurde unter Selinexor berichtet. In einigen Fällen traten bei Patienten mit Neutropenie vom Grad 3/4 gleichzeitig Infektionen auf.

Patienten mit Neutropenie sollten auf Anzeichen einer Infektion überwacht und umgehend untersucht werden. Neutropenie kann mit Dosisunterbrechungen, -änderungen und kolonie-stimulierenden Faktoren gemäß den medizinischen Richtlinien behandelt werden.

Gastrointestinale Toxizität

Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, die mitunter schwer sein können und die Anwendung von Antiemetika oder Antidiarrhoika erfordern.

Vor und während der Behandlung mit Selinexor ist eine Prophylaxe mit 5-HT₃-Antagonisten und/oder anderen Antiemetika vorzusehen. Um eine Dehydratation bei gefährdeten Patienten zu verhindern, sollten Flüssigkeiten mit Elektrolyten verabreicht werden.

Übelkeit/Erbrechen kann je nach klinischer Indikation mit Dosisunterbrechung, -reduzierung und/oder Behandlungsabbruch und/oder Behandlung mit anderen Antiemetika behandelt werden. Diarrhoe kann mit Dosisänderung oder Verabreichung von Antidiarrhoika behandelt werden.

Gewichtsverlust und Anorexie

Selinexor kann Gewichtsverlust und Anorexie verursachen. Bei den Patienten ist vor Behandlungsbeginn, während der Behandlung und gemäß klinischer Indikation das Körpergewicht, der Ernährungszustand und das Nahrungsvolumen zu überprüfen. Die Überwachung sollte in den ersten zwei Monaten der Behandlung häufiger erfolgen. Patienten, bei denen verminderter Appetit oder vermindertes Gewicht neu auftreten oder sich verschlimmern, benötigen möglicherweise Dosisänderungen, Appetitanreger und Ernährungsberatung.

Verwirrheitszustand und Schwindelgefühl

Selinexor kann Verwirrheitszustände und Schwindelgefühl verursachen. Die Patienten sind anzuweisen, Situationen zu vermeiden, in denen Schwindelgefühl oder Verwirrheitszustände ein Problem darstellen können, und andere Arzneimittel, die Schwindelgefühl oder Verwirrheitszustände verursachen können, nicht ohne angemessenen ärztlichen Rat einzunehmen. Den Patienten ist davon abzuraten, ein Fahrzeug zu führen oder schwere Maschinen zu bedienen, solange die Symptome nicht abgeklungen sind.

Hyponatriämie

Selinexor kann eine Hyponatriämie verursachen. Bei den Patienten ist vor Behandlungsbeginn, während der Behandlung und gemäß klinischer Indikation der Natriumspiegel zu überprüfen. Die Überwachung sollte in den ersten zwei Monaten der Behandlung häufiger erfolgen. Der Natriumspiegel ist bei gleichzeitiger Hyperglykämie (Glukose im Serum > 150 mg/dl) und hohen Paraproteinspiegeln im Serum zu korrigieren. Hyponatriämie ist nach medizinischen Richtlinien (intravenöse Natriumchloridlösung und/oder Salztabletten) zu behandeln, einschließlich einer Überprüfung der Ernährung. Bei den Patienten ist möglicherweise eine Unterbrechung und/oder Anpassung der Selinexor-Dosis erforderlich.

Katarakt

Selinexor kann das Neuauftreten oder die Verschlimmerung eines Katarakts verursachen. Eine augenärztliche Untersuchung kann je nach klinischer Indikation durchgeführt werden. Der Katarakt ist nach medizinischen Richtlinien zu behandeln, einschließlich eines operativen Eingriffs, wenn dies gerechtfertigt ist.

Tumorlysesyndrom

Bei Patienten, die eine Therapie mit Selinexor erhielten, wurde von Tumorlysesyndrom (TLS) berichtet. Patienten mit einem hohen TLS-Risiko sollten genau überwacht werden. TLS ist in Übereinstimmung mit den institutionellen Richtlinien umgehend zu behandeln.

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Selinexor und für mindestens 1 Woche nach der letzten Selinexor-Dosis eine Schwangerschaft zu vermeiden oder auf Geschlechtsverkehr zu verzichten.

Frauen im gebärfähigen Alter und männlichen zeugungsfähigen Patienten ist zu raten, während der Behandlung mit Selinexor und mindestens 1 Woche nach der letzten Selinexor-Dosis wirksame empfängnisverhütende Maßnahmen zu ergreifen oder auf sexuelle Aktivitäten zu verzichten, um eine Schwangerschaft zu verhindern.

Vor Beginn der Behandlung mit Selinexor wird für Frauen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest empfohlen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Selinexor bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Selinexor fötale Schäden verursachen kann. Die Anwendung von Selinexor während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Wenn die Patientin während der Einnahme von Selinexor schwanger wird, sollte Selinexor sofort abgesetzt werden, und die Patientin sollte über die mögliche Gefährdung des Fötus aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es ist unbekannt, ob Selinexor oder seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Ein Risiko für gestillte Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Selinexor und für 1 Woche nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Befunde legen nahe, dass Selinexor die Fruchtbarkeit von Frauen und Männern beeinträchtigen kann.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Selinexor kann großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Selinexor kann Ermüdung, Verwirrheitszustände und Schwindelgefühl verursachen. Die Patienten sind anzuweisen, Situationen zu vermeiden, in denen Schwindelgefühl oder Verwirrheitszustände ein Problem darstellen können, und andere Arzneimittel, die Schwindelgefühl oder Verwirrheitszustände verursachen können, nicht ohne angemessenen ärztlichen Rat einzunehmen. Den Patienten ist davon abzuraten, ein Fahrzeug zu führen oder schwere Maschinen zu bedienen, wenn bei Ihnen solche Symptome auftreten.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine speziellen klinischen Studien zur Arzneimittelwechselwirkung durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Induktoren (CYP3A4: Cytochrom-P450-Isoform 3A4) könnte zu einer geringeren Exposition gegenüber Selinexor führen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Der beschriebene Zusatznutzen erstreckt sich auf die gesamte Zielpopulation von Selinexor. Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Selinexor unterliegt laut Anhang II, Abschnitt B der Produktinformation der Verschreibungspflicht [1].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Der beschriebene Zusatznutzen erstreckt sich auf die gesamte Zielpopulation von Selinexor. Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Selinexor liegt kein Annex IV des EPAR vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zusammenfassend wurden dem Risk-Management-Plan des EPAR folgende Informationen zur Risikominimierung entnommen [2, 3]:

Tabelle 3-18: Maßnahmen zu Risikominimierung aus dem EPAR

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen
Wichtige identifizierte Risiken		
Thrombozytopenie und Blutungen	Fachinformation, Abschnitt 4.2, 4.4, 4.8 und Gebrauchsinformation, Abschnitt 2 und 4	keine
Schwerwiegende Infektionen auf Grund von Neutropenie	Fachinformation, Abschnitt 4.2, 4.4, 4.8 und Gebrauchsinformation, Abschnitt 2 und 4	keine
Fatigue	Fachinformation, Abschnitt 4.2, 4.7, 4.8 und Gebrauchsinformation, Abschnitt 2 und 4	keine
Gewichtsverlust und Anorexie	Fachinformation, Abschnitt 4.2, 4.4, 4.8 und Gebrauchsinformation, Abschnitt 2 und 4	keine
Hyponatriämie	Fachinformation, Abschnitt 4.2, 4.4, 4.8 und Gebrauchsinformation, Abschnitt 2 und 4	keine
Verwirrtheitszustand	Fachinformation, Abschnitt 4.4, 4.7, 4.8 und Gebrauchsinformation, Abschnitt 2 und 4	keine
Wichtige potenzielle Risiken		
Tumorlysesyndrom	Fachinformation, Abschnitt 4.4, 4.8 und Gebrauchsinformation, Abschnitt 2 und 4	keine
Akutes Kleinhirnsyndrom	keine	keine
Medikationsfehler	Angaben auf Packmitteln und Fachinformation, Abschnitt 4.9	keine
Fehlende Informationen		
Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Niere	Fachinformation, Abschnitt 5.2	keine
Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber	Fachinformation, Abschnitt 5.2	keine

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Der beschriebene Zusatznutzen erstreckt sich auf die gesamte Zielpopulation von Selinexor. Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Bereitstellung regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsberichte (PSUR, Periodic Safety Update Report) wurde als Anforderung für das Inverkehrbringen von Selinexor gestellt.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH, Market Authorization Holder) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor [1].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Der beschriebene Zusatznutzen erstreckt sich auf die gesamte Zielpopulation von Selinexor. Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurden die Fachinformation von Selinexor sowie der EPAR einschließlich dessen relevanter Anhänge für die Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung verwendet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Stemline Therapeutics B.V. (2021): NEXPOVIO® 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2022 [Zugriff: 10.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2022): Assessment report Nexpovio, Procedure No. EMEA/H/C/005127/II/0001/G, Variation assessment report as adopted by the CHMP with all information of a commercially confidential nature deleted. [Zugriff:

- 05.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nexpovio-h-c-005127-ii-0001-g-epar-assessment-report_en.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA) (2021): Assessment report Nexpovio, Procedure No. EMEA/H/C/005127/0000, Assessment report as adopted by the CHMP with all information of a commercially confidential nature deleted. [Zugriff: 05.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nexpovio-epar-public-assessment-report_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Blutabnahme	Bei den Patienten ist vor Behandlungsbeginn, während der Behandlung und gemäß klinischer Indikation ein großes Blutbild anzufertigen (Seite 2, Abschnitt 4.4)	ja
2	Augenärztliche Untersuchung	Eine augenärztliche Untersuchung kann je nach klinischer Indikation durchgeführt werden (Seite 3, Abschnitt 4.4)	ja
3	Schwangerschaftstest	Vor Beginn der Behandlung mit Selinexor wird für Frauen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest empfohlen (Seite 4, Abschnitt 4.6)	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation von Selinexor ist der Juli 2022 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend, alle Leistungen sind im aktuell gültigen EBM abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Die verwendete EBM-Version hat den Stand: 2022/Q3 [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Stemline Therapeutics B.V. (2021): NEXPOVIO® 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2022 [Zugriff: 10.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2022): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 3. Quartal 2022 [Zugriff: 12.09.2022]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2022.pdf.