

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Melphalanflufenamid (Pepaxti®)

Oncopeptides AB

Modul 3 A

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

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

Stand: 30.09.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	20
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	21
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	24
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	24
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	33
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	42
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	53
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	58
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	59
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	61
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV).....	68
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	68
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT	71
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT	75
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	76
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	81
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	83
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	85
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	87
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	89
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	89
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	97
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	97
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	98
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	99
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	99
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	100
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	101
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	104

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zugelassene Arzneimittel ganz oder teilweise im AWG von Melflufen in Kombination mit Dexamethason.....	12
Tabelle 3-2: Abgeschlossene Nutzenbewertungsverfahren ganz oder teilweise im AWG von Melflufen in Kombination mit Dexamethason.....	15
Tabelle 3-3: Kriterien der International Myeloma Working Group zur Diagnose des MM....	27
Tabelle 3-4: IMWG-Responsekriterien.....	28
Tabelle 3-5: R-ISS und Risikoabschätzung des MM (IMWG, Stand: 2015).....	29
Tabelle 3-6: Definitionen von Patientenpopulation mit RRMM	30
Tabelle 3-7: Prognose des MM basierend auf der R-ISS Stadieneinteilung der IMWG	30
Tabelle 3-8: Therapieschemata des RRMM.....	35
Tabelle 3-9: Identifizierung der prävalenten Patienten mit MM in der InGef-Forschungsdatenbank	43
Tabelle 3-10: Hochrechnung der 1-Jahres-Prävalenz des MM für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2020	44
Tabelle 3-11: Alters- und geschlechtsspezifische Hochrechnung der Prävalenz des MM für die deutsche Gesamtbevölkerung für das Jahr 2020	46
Tabelle 3-12: Hochrechnung der 1-Jahres-Inzidenz des MM für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2020	47
Tabelle 3-13: Alters- und geschlechtsspezifische Hochrechnung der Inzidenz des MM für die deutsche Gesamtbevölkerung für das Jahr 2020	49
Tabelle 3-14: Prognose der 1-Jahres-Prävalenz des MM in der deutschen Gesamtbevölkerung.....	51
Tabelle 3-15: Prognose der 1-Jahres-Inzidenz des MM in der deutschen Gesamtbevölkerung.....	52
Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	54
Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	58
Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)....	69
Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)	71
Tabelle 3-20: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)	72
Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT.....	75
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zVT).....	77
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	78

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT pro Jahr (pro Patient)	79
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT (pro Patient).....	81
Tabelle 3-26: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen von Pepaxti® (Einstufung der Nebenwirkungen gemäß CTCAE Version 5.0).....	91
Tabelle 3-27: Empfohlene Dosisreduktionsschritte bei Nebenwirkungen von Pepaxti®	92
Tabelle 3-28: EU-RMP - Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	98
Tabelle 3-29: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	101

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Graphische Darstellung der Prognose der 1-Jahres-Prävalenz des MM in der deutschen Gesamtbevölkerung.....	52
Abbildung 3-2: Graphische Darstellung der Prognose der 1-Jahres-Inzidenz des MM in der deutschen Gesamtbevölkerung.....	53

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
°C	Grad Celsius
AB	Schwedische Aktiengesellschaft (Aktiebolag)
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
anti-CD38-mAK	Monoklonaler CD38-Antikörper
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BCMA	B-Zellreifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen)
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CAR	Chimäre Antigenrezeptor
CRAB	Calcium, Renal. Anemia, Bone
CT	Computertomographie
d	Tag (Day)
d. h.	Das heißt
Dara	Daratumumab
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
Dex	Dexamethason
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
dl	Deziliter
DRd	Daratumumab, Lenalidomid, Dexamethason
dt.	Deutsch
DVd	Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid
e. V.	Eingetragener Verein
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

EHA	European Hematology Association
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EMD	Extramedulläre Erkrankung (Extramedullary Disease)
EPAR	European Public Assessment Report
ERd	Elotuzumab, Lenalidomid, Dexamethason
ESMO	European Society for Medical Oncology
et al.	Et alii
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
FLC	Freie Leichtketten (Free Light Chain)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
h	Stunde (Hour)
i. H. v.	In Höhe von
i. v.	Intravenös
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation
Ig	Immunglobulin
IMiD	Immunmodulatorisches Mittel (Immunomodulatory Drug)
IMWG	International Myeloma Working Group
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IRd	Ixazomib, Lenalidomid, Dexamethason
ISS	International Staging System
IU	International Unit
KCD	Carfilzomib, Cyclophosphamid, Dexamethason
Kd	Carfilzomib, Dexamethason

kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KRd	Carfilzomib, Lenalidomid, Dexamethason
l	Liter
LDH	Laktat-Dehydrogenase
m ²	Quadratmeter
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MM	Multiple Myelom
MMAF	Monomethyl-Auristatin-F
mmol	Millimol
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Gruppengröße
n. b.	Nicht berechenbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
Nr.	Nummer
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
p. o.	Peroral
PanVd	Panobinostat, Bortezomib, Dexamethason
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PI	Proteasom-Inhibitor
PomCd	Pomalidomid, Cyclophosphamid, Dexamethason
PR	Partielle Remission (Partial Remission)
RCd	Lenalidomid, Cyclophosphamid, Dexamethason
Rd	Lenalidomid, Dexamethason
R-ISS	Revised International Staging System

RKI	Robert Koch-Institut
RRMM	Rezidives, refraktäres multiples Myelom
SGB	Sozialgesetzbuch
SLiM	Sixty percent bone marrow plasma cells, Light chain ratio, Magnetic resonance imaging
SPM	Sekundäres Primärmalignom
SZT	Stammzelltransplantation
u. a.	Unter anderem
VCd	Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason
Vd	Bortezomib, Dexamethason
VGPR	Sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Remission)
VRd	Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason
vs.	Versus
VTD-PACE	Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason, Cisplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, und Etoposid
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Modul wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet.

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.

Melphalanflufenamid (nachfolgend Melflufen) ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom angezeigt, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Mittel und einem monoklonalen CD38-Antikörper refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens drei Jahre betragen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) in diesem Anwendungsgebiet (AWG) ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes.

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).

Nicht zutreffend

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 der 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.

Hintergrund

Am 07.01.2021 fand ein Beratungsgespräch zu Melflufen in Kombination mit Dexamethason gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) der Oncopeptides AB mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt (Verfahrensnummer 2020-B-326) (1). Gegenstand der Beratung war die Bestimmung der zVT für das zu diesem Zeitpunkt geplante AWG: „Erwachsene Patienten mit MM, deren Erkrankung gegen mindestens einen PI, einem IMiD und einem anti-CD38-mAK refraktär ist“. Der G-BA bestimmte eine Liste gleichwertiger zVT für Melflufen in Kombination mit Dexamethason.

Durch die Änderung der klinischen Praxis mit Integration der Kombinationstherapien wie z. B. Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason als Standard bei Erstlinientherapien, entsprechen Therapien, die früher als Drittlinientherapie angesehen wurden (Therapien nach Bortezomib und einem IMiD), jedoch nun der Zweitlinientherapie. Infolge dieser Nomenklaturanpassung lautete das AWG gemäß Maßgabe des G-BA daher wie folgt: „Erwachsene Patienten mit MM nach mindestens zwei vorherigen Therapielinien, deren Erkrankung refraktär auf Pomalidomid und/oder einen anti-CD38-mAK ist.“ Der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA hat in seiner Sitzung vom 24. August 2021 die Liste möglicher zVT für Melflufen in Kombination mit Dexamethason infolge dieser Neubewertung der vorhandenen Evidenz geändert (Verfahrensnummer 2021-B251-z (2020-B-326)) (2).

Seit der Anpassung der zVT hat im Rahmen des Zulassungsprozesses eine Anpassung des AWG durch die Oncoceptides AB stattgefunden. Melflufen in Kombination mit Dexamethason wurde daher am 17.08.2022 von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit MM, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem anti-CD38-mAK refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression mindestens drei Jahre betragen. Die zVT für Melflufen in Kombination mit Dexamethason in diesem AWG muss daher neu bewertet werden und ist aus Sicht der Oncoceptides AB eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Begründung der zVT auf Basis der oben genannten Kriterien 1-4

Zu Kriterium 1 – Zulassung im AWG

Zum aktuellen Zeitpunkt sind die in Tabelle 3-1 gelisteten Arzneimittel ganz oder teilweise im AWG von Melflufen in Kombination mit Dexamethason zugelassen (3-24).

Tabelle 3-1: Zugelassene Arzneimittel ganz oder teilweise im AWG von Melflufen in Kombination mit Dexamethason

Wirkstoff	AWG laut Fachinformation
Chemotherapien	
Cyclophosphamid (3)	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)
Melphalan (4)	Melphalan-ratiopharm® wird in der konventionellen intravenösen Dosierung zur Behandlung des MM und des Ovarialkarzinoms angewendet. Melphalan-ratiopharm® wird in hoher intravenöser Dosierung mit oder ohne hämatopoetische SZT zur Behandlung des MM und des Neuroblastoms im Kindesalter angewendet.
Doxorubicin (5)	Doxorubicin wird häufig in der Kombinations-Chemotherapie zusammen mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln angewendet bei: - Fortgeschrittenem MM

Wirkstoff	AWG laut Fachinformation
Doxorubicin (pegyliert liposomal) (6)	Caelyx pegylated liposomal wird angewendet: - In Kombination mit Bortezomib zur Behandlung des progressiven MM bei Patienten, die zumindest eine vorangegangene Therapie erhalten haben, und die sich bereits einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeignet sind.
Carmustin (7)	Carmustin-ratiopharm ist allein oder in Kombination mit anderen antineoplastischen Mitteln und/oder anderen therapeutischen Maßnahmen (Strahlentherapie, chirurgischer Eingriff) bei folgenden bösartigen Neubildungen wirksam: - MM (in Kombination mit Glukokortikoiden wie z. B. Prednisolon)
Vincristin (8)	Vincristinsulfat-TEVA [®] wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - MM
Weitere antineoplastische Arzneimittel	
Belantamab-Mafodotin (9)	BLENREP ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung des MM bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem anti-CD38-mAK ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.
Bortezomib (10)	Bortezomib medac als Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Dexamethason ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem MM, die mindestens eine vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen SZT unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind.
Carfilzomib (11)	Kyprolis ist in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason, mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit MM indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.
Daratumumab (12)	DARZALEX ist indiziert: - In Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit MM, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben. - In Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit MM, die bereits eine vorherige Therapie mit einem PI und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen PI enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. - Als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiven, refraktärem multiplen Myeloms (RRMM), die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.
Elotuzumab (13)	Empliciti ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des MM bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. Empliciti ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des RRMM bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen PI, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.
Idecabtagen vicleucel (14)	Abecma ist indiziert für die Behandlung des RRMM bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines IMiD, eines PI und eines anti-CD38-mAK, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Wirkstoff	AWG laut Fachinformation
Isatuximab (15)	SARCLISA ist indiziert: - In Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des RRMM bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen PI, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. - In Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung MM bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.
Ixazomib (16)	NINLARO ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des MM bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.
Lenalidomid (17)	Revlimid in Kombination mit Dexamethason ist indiziert für die Behandlung des MM bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.
Panobinostat (18)	Farydak ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit RRMM, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und ein IMiD, erhalten haben.
Pomalidomid (19)	Imnovid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des MM bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben. Imnovid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des RRMM bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.
Selinexor (20) ^a	NEXPOVIO ist in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des MM bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei PI, zwei IMiD und einem anti-CD38-mAK refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist.
Ciltacabtagene autoleucl (24)	CARVYKTI ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter ein IMiD, einen PI sowie einen anti-CD38-mAK, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.
Glucocorticoide	
Dexamethason (21)	Behandlung des symptomatischen multiplen Myeloms
Prednisolon (22)	- MM
Prednison (23)	- MM Hinweis: Prednison kann zur Symptomlinderung, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.
a: Zulassung der EMA liegt vor, jedoch ist Selinexor derzeit auf dem deutschen Markt nicht kommerziell erhältlich. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Die in Tabelle 3-1 aufgeführten Arzneimittel sind teilweise durch sehr breit formulierte AWG innerhalb des MM gekennzeichnet und umfassen eine größere Patientenpopulation als die, die für eine Behandlung mit Melphalen in Kombination mit Dexamethason in Frage kommt.

Alle gelisteten Arzneimittel, mit Ausnahme von Belantamab-Mafodotin, Ciltacabtagene autoleucel Idecabtagen vicleucel und Selinexor können bereits in früheren Therapielinien eingesetzt werden (3-23).

Zu Kriterium 2 – Nichtmedikamentöse Behandlung

Für erwachsene Patienten mit MM, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem anti-CD38-mAK refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben (bei Patienten mit vorangegangener autologer SZT sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen) kommen keine nichtmedikamentösen Behandlungen in Betracht.

Zu Kriterium 3 – Feststellung des patientenrelevanten Nutzens

Tabelle 3-2 zeigt alle abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren von Wirkstoffen und deren Kombinationstherapiepartnern, die ganz oder teilweise im AWG von Melflufen in Kombination mit Dexamethason liegen, für die der patientenrelevante Nutzen durch den G-BA beurteilt wurde.

Tabelle 3-2: Abgeschlossene Nutzenbewertungsverfahren ganz oder teilweise im AWG von Melflufen in Kombination mit Dexamethason

Wirkstoff	AWG laut Fachinformation
Chemotherapien	
Cyclophosphamid (3)	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)
Melphalan (4)	Melphalan-ratiopharm® wird in der konventionellen intravenösen Dosierung zur Behandlung des MM und des Ovarialkarzinoms angewendet. Melphalan-ratiopharm® wird in hoher intravenöser Dosierung mit oder ohne hämatopoetische SZT zur Behandlung des MM und des Neuroblastoms im Kindesalter angewendet.
Doxorubicin (5)	Doxorubicin wird häufig in der Kombinations-Chemotherapie zusammen mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln angewendet bei: - Fortgeschrittenem MM
Doxorubicin (pegyliert liposomal) (6)	Caelyx pegylated liposomal wird angewendet: - In Kombination mit Bortezomib zur Behandlung des MM bei Patienten, die zumindest eine vorangegangene Therapie erhalten haben, und die sich bereits einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeignet sind.
Weitere antineoplastische Arzneimittel	
Belantamab-Mafodotin (9)	BLNREP ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung des MM bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem anti-CD38-mAK ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Wirkstoff	AWG laut Fachinformation
Bortezomib (10)	Bortezomib medac als Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Dexamethason ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem MM, die mindestens ein vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen SZT unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind.
Carfilzomib (11)	Kyprolis ist in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason, mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit MM indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.
Daratumumab (12)	DARZALEX ist indiziert: <ul style="list-style-type: none"> - In Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit MM, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben. - In Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit MM, die bereits eine vorherige Therapie mit einem PI und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen PI enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. - Als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit RRMM, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.
Elotuzumab (13)	Empliciti ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des MM bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. Empliciti ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des RR MM bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen PI, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.
Idecabtagen vicleucel (14)	Abecma ist indiziert für die Behandlung des RRMM bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines IMiD, eines PI und eines anti-CD38-mAK erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.
Isatuximab (15)	SARCLISA ist indiziert: <ul style="list-style-type: none"> - In Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des RR MM bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen PI, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. - In Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung MM bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.
Ixazomib (16)	NINLARO ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des MM bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.
Lenalidomid (17)	Revlimid in Kombination mit Dexamethason ist indiziert für die Behandlung des MM bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.
Panobinostat (18)	Farydak ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit RRMM, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und ein IMiD, erhalten haben.

Wirkstoff	AWG laut Fachinformation
Pomalidomid (19)	Imnovid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des MM bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben. Imnovid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des RRMM bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.
Glucocorticoide	
Dexamethason (21)	Behandlung des symptomatischen multiplen Myeloms
Prednisolon (22)	- MM
Prednison (23)	- MM Hinweis: Prednison kann zur Symptomlinderung, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.
a: Zulassung der EMA liegt vor, jedoch ist Selinexor derzeit auf dem deutschen Markt nicht kommerziell erhältlich. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Zu Kriterium 4 – Allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse

Generell richtet sich die Therapieinitiierung beim symptomatischen MM nach den IMWG-Kriterien, mit dem Ziel, eine bestmögliche Remission mit rascher Symptomkontrolle sowie die Reduktion Myelom-bedingter Komplikationen, unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation der Patienten, und Vermeidung von belastenden Nebenwirkungen zu erreichen (25, 26). Langfristig soll die Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie des progressionsfreien Überlebens erzielt werden. Für die Erstlinientherapie stehen den Patienten, unter Berücksichtigung der Eignung für eine Hochdosistherapie sowie eine autologe SZT, eine Vielzahl von Arzneimitteln zur Verfügung. Jedoch stimmen oftmals der Zulassungsstatus der Arzneimittel und deren Empfehlung in den Leitlinien nicht überein (Tabelle 3-1). Bereits bei Notwendigkeit einer Zweitlinientherapie sind sowohl das Patientenkollektiv als auch die Therapieentscheidungen heterogener, da sich die Wahl eines geeigneten Arzneimittels nach der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Erstlinientherapie richtet (27). Bei Drittlinien- und späteren Therapien ist die Auswahl an Arzneimitteln für den einzelnen Patienten zunehmend eingeschränkt. Dies liegt u. a. daran, dass PI, IMiD, anti-CD38-mAK und Alkylierungsmittel zu den wichtigsten Wirkstoffklassen für die Erst- und Folgebehandlung des neu diagnostizierten MM und des RRMM zählen und diese jedoch aufgrund von Resistenzen oder Intoleranzen oftmals nicht mehr in späten Therapielinien eingesetzt werden können (26, 28). Eine Wiederholung der gleichen Zweitlinientherapie ist lediglich bei Patienten mit langer, tiefer Remission und guter Verträglichkeit angezeigt (27). Die mit dem Verlauf der Erkrankung fortschreitende Einschränkung der individuellen Therapieoptionen erschwert die Therapieentscheidung des behandelnden Arztes und belastet die Patienten zunehmend. Der therapeutische Bedarf für wirksame und gut verträgliche

Arzneimittel, die nach drei oder mehr vorherigen Therapielinien und bei dreifachrefraktärer Erkrankung eingesetzt werden können, ist daher hoch.

Pomalidomid-basierte Therapieschemata sowie Daratumumab stellen den Standard der RRMM-Therapie ab der dritten Therapielinie dar (Abschnitt 3.2.2.1).

Seit kurzem ist Belantamab-Mafodotin als Monotherapie zur Behandlung des RRMM bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem anti-CD38-mAK ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, in Deutschland verfügbar (9). Belantamab-Mafodotin wurde bereits in den Therapiealgorithmus verschiedener Leitlinien zur Behandlung des RRMM aufgenommen und wird zur Behandlung des RRMM in späten Therapielinien empfohlen (26, 29, 30). Neben Belantamab-Mafodotin wurden kürzlich Selinexor, Idecabtagen vicleucel und Ciltacabtagene autoleucel von der EMA zugelassen. Selinexor und Ciltacabtagene autoleucel sind jedoch bisher kommerziell nicht verfügbar. Idecabtagen vicleucel ist seit dem 01.01.2022 auf dem Markt (14, 20, 26, 29, 30).

In der schriftlichen Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zVT nach § 35a SGB V im Nutzenbewertungsverfahren zu Isatuximab bestätigte die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), dass Patienten, die mindestens drei vorherige Therapien einschließlich einem PI, einem IMiD und einem anti-CD38-mAK erhalten haben, ein heterogenes Kollektiv darstellen.

Die Therapieentscheidung durch den behandelnden Arzt sollte gemäß DGHO unter Berücksichtigung der neuen Arzneimittel (Belantamab-Mafodotin, Elotuzumab, Isatuximab, Ixazomib, Panobinostat, Selinexor) erfolgen. Darüber hinaus können bei fortgeschrittenen Rezidiven auch konventionelle Zytostatika (Bendamustin, liposomales Doxorubicin) unter Abwägung von Nutzen und Nebenwirkungen berücksichtigt werden (31).

Insgesamt richtet sich die Therapieentscheidung für erwachsene Patienten mit MM, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem anti-CD38-mAK refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben (bei Patienten mit vorangegangener autologer SZT sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens drei Jahre betragen), nach verschiedenen Faktoren und erfordert einen patientenindividuellen Therapieansatz (27, 29, 30, 32). Die DGHO bestätigt diese zVT in ihrer Stellungnahme zur G-BA Nutzenbewertung von Daratumumab nach § 14 (neue wissenschaftliche Erkenntnisse) sogar bereits ab der Erstlinientherapie und begründet dies insbesondere mit der „Heterogenität der Patientenpopulation und der Behandlungsrealität in Deutschland“ (33).

Zusammenfassung

Aus Sicht der Oncopeptides AB ergibt sich unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus (Kriterium 1), der nicht verfügbaren nicht medikamentösen Therapien (Kriterium 2), der bereits durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren (Kriterium 3) sowie des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (Kriterium 4) eine patientenindividuelle Therapiesituation für Patienten im AWG von Melflufen in Kombination mit Dexamethason.

Die meisten im AWG von Melflufen in Kombination mit Dexamethason zugelassenen und vom G-BA bewerteten Arzneimittel können bereits in früheren Therapielinien eingesetzt werden. Dadurch weisen Patienten, die für eine Behandlung mit Melflufen in Kombination mit Dexamethason in Frage kommen, häufig Resistenzen und Unverträglichkeiten gegenüber den gelisteten Wirkstoffen auf, sodass diese nicht mehr eingesetzt werden können.

Die verschiedenen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sind aufgrund der heterogenen Patientenpopulation entsprechend nicht für alle Patienten im vorliegenden AWG angezeigt.

Die Therapieentscheidung muss daher individuell bezüglich Refraktärität, Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Unverträglichkeiten sowie Therapiezielen beurteilt werden (Abschnitt 3.2.2.2). Demzufolge liegt keine Gleichwertigkeit der verschiedenen Therapieoptionen für den einzelnen Patienten vor.

Vielmehr erfolgt die Entscheidung patientenindividuell. Dies entspricht auch der deutschen Versorgungssituation (33), sodass aus Sicht von Oncopeptides AB eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes die zVT darstellt.

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.

Informationen zum Hintergrund der zVT-Bestimmung basieren auf den Protokollen zur Kommunikation bezüglich der zVT-Festlegung mit dem G-BA. Das finale Label wurde der Fachinformation von Pepaxti® entnommen.

Zur Identifizierung zugelassener Arzneimittel im AWG (Kriterium 1) wurde eine unsystematische Recherche in der Lauer-Taxe vorgenommen (Stand: 11.07.2022). Die genauen AWG wurden entsprechend der aktuell gültigen Fachinformationen gelistet.

Bereits durch den G-BA bewertete Behandlungen (Kriterium 3) wurden durch eine unsystematische Recherche auf der Internetseite des G-BA (Stand: 20.09.2022) nach Beschlüssen und Nutzenbewertungen im AWG von Melflufen in Kombination mit Dexamethason identifiziert (34).

Für die Darstellung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse (Kriterium 4) wurden die Inhalte der folgenden nationalen und internationalen Leitlinien berücksichtigt:

- DGHO (27)
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) (35)
- International Myeloma Working Group (IMWG) (25, 26)
- European Hematology Association (EHA) and European Society for Medical Oncology (ESMO) (29)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (30)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) (32)

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-326. Melphalan-Flufenamid zur Behandlung des Multiplem Myeloms. 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2021-B-251-z (2020-B-326). Melphalan-Flufenamid zur Behandlung des Multiplem Myeloms. 2021.
3. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan (Cyclophosphamid). Stand: Januar 2015. 2015.
4. ratiopharm GmbH. Fachinformation Melphalan-ratiopharm® 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung (Melphalan). Stand: Juli 2019. 2019.
5. TEVA GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Doxorubicinhydrochlorid). Stand: März 2020. 2020.
6. Baxter Holding B.V. Fachinformation. Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: August 2021). 2021.
7. ratiopharm GmbH. Fachinformation Carmustin-ratiopharm 100 mg Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Carmustin). Stand: November 2021. 2021.
8. TEVA GmbH. Fachinformation Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung (Vincristinsulfat). Stand: Februar 2020. 2020.
9. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited. Fachinformation BLENREP 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Belantamab-Mafodotin). Stand: Januar 2022. 2022.
10. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Bortezomib medac 2,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Bortezomib). Stand: November 2021. 2021.
11. Amgen Europe B.V. Fachinformation Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Carfilzomib). Stand: April 2022. 2022.
12. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung (Daratumumab). Stand: Februar 2022. 2022.
13. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Emlipiti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Elotuzumab). Stand: Februar 2022. 2022.

14. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation ABECMA[®] 260 – 500 × 10⁶ Zellen Infusionsdispersion (Idcabtagen vicleucel). Stand: Juni 2022. 2022.
15. sanofi-aventis groupe. Fachinformation SARCLISA[®] 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Isatuximab). Stand: Dezember 2021. 2021.
16. Takeda Pharma AS. Fachinformation NINLARO[®] 2,3 mg/3 mg/4 mg Hartkapseln (Ixazomib). Stand: Dezember 2021. 2021.
17. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation REVLIMID[®] Hartkapseln (Lenalidomid). Stand: September 2021. 2021.
18. Secura Bio Limited. Fachinformation Farydak[®] Hartkapseln (Panobinostat). 2021.
19. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation IMNOVID[®] Hartkapseln (Pomalidomid). Stand: Dezember 2021. 2021.
20. Karyopharm Europe GmbH. Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. NEXPOVIO 20 mg Filmtabletten (Selinexor). 0000.
21. TAD Pharma GmbH. Fachinformation Dexamethason TAD 20 mg/ - 40 mg Tabletten. Stand: Januar 2022. 2022.
22. mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation Prednisolon JENAPHARM[®] (Prednisolon). Stand: Oktober 2021. 2021.
23. Merck Healthcare Germany GmbH. Fachinformation Decortin[®] Tabletten (Prednison). Stand: Februar 2022. 2022.
24. Janssen-Cilag International NV. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1,0 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion. 2022.
25. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncology*. 2014;15(12):e538-48.
26. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *The Lancet Oncology*. 2021;22(3):e105-e18.
27. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Multiples Myelom. In: Wörmann B, Driessen C, Einsele H, Goldschmidt H, Gonsilius E, Kortüm M, et al., editors. 2018.
28. Bertolotti P, Pierre A, Rome S, Faiman B. Evidence-Based Guidelines for Preventing and Managing Side Effects of Multiple Myeloma. *Seminars in Oncology Nursing*. 2017;33(3):332-47.
29. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021;32(3):309-22.
30. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]). Multiple Myeloma, Version 1.2022, August 16, 2021. 2021.

31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2021-B-254-z Isatuximab 2021 [21.09.2021]. Available from: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4720/2021-05-15-Informationen-zVT-Isatuximab-D-675.pdf>.
32. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2019;37(14):1228-63.
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Daratumumab bei Multiplem Myelom: Neubewertung ergibt Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen. 2022.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 2021. Available from: <https://www.g-ba.de>.
35. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom. Leitlinie Kurzversion 1.0. 2022.

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.

3.2.1.1 Pathogenese und Risikofaktoren des MM

Das MM ist eine seltene, nicht heilbare, hämatonkologische Erkrankung, die gemäß den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation zu den B-Zell-Lymphomen gehört (1). Das MM ist gekennzeichnet durch eine unkontrollierte Proliferation maligner Plasmazellen im Knochenmark. Physiologisch stellen Plasmazellen differenzierte, reife B-Lymphozyten dar, die im Rahmen der humoralen Immunantwort Antikörper ausbilden, und weniger als 5 % aller Zellen im Knochenmark ausmachen. Charakteristisch für das MM ist die pathologische Akkumulation klonal vermehrter Plasmazellen im Knochenmark, die einhergeht mit einer vermehrten Produktion funktionsloser, monoklonaler Immunglobuline (Paraproteine, M-Proteine). Diese M-Proteine oder Teile davon (klonal vermehrte Immunglobulin-Leichtketten) führen zu einer Verdrängung der normalen Hämatopoese und sind im Serum und/oder Urin nachweisbar (1).

Die klonalen Plasmazellen sind meist im Knochenmark verteilt, können aber auch konzentriert in sogenannten fokalen Läsionen bzw. Myelomherden intra- oder extramedullär auftreten (1, 2). Ein MM kann sich in allen Organen manifestieren, in sehr seltenen Fällen auch im Zentralnervensystem (1).

Ausgehend von einer zunächst asymptomatischen Erkrankungsphase, der monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz, entwickelt sich in einer zweiten Stufe das ebenfalls asymptomatische schwelende (smouldering) MM. Dieses kann sich zu einem symptomatischen MM manifestieren (2). Auch bis zu 50 % der Patienten mit solitärem Plasmozytom, einem nicht systemischen, isolierten Plasmazelltumor innerhalb oder außerhalb des Knochens ohne nachweisbare klonale Plasmazellen im Knochenmark, entwickeln im weiteren Krankheitsverlauf ein MM.

Hauptrisikofaktor für das MM ist das Alter. Erkrankungen vor dem 45. Lebensjahr sind sehr selten und machen nur ca. 2 % aller Fälle aus (3). Das mediane Erkrankungsalter beträgt bei Diagnose bei Männern 72 Jahre, bei Frauen 74 Jahre (1). Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Der Anteil an Männern lag in Deutschland im Jahr 2016 bei ca. 60 % (3).

Zu den weiteren Risikofaktoren für die Entstehung eines MM zählen die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung, Pestiziden und Produkten der Petrochemie/Gummiverarbeitung sowie Adipositas und chronische Infektionen. Auch die Ethnizität scheint eine Rolle bei der Entwicklung des MM zu spielen. So ist die Inzidenz in der afroamerikanischen Bevölkerung der USA doppelt so hoch wie in der kaukasischen Bevölkerung (1).

Darüber hinaus wurden genetische Prädispositionen identifiziert. Dabei sind sowohl primäre (zum Zeitpunkt der Entstehung erkennbare) als auch sekundäre (im Krankheitsverlauf auftretende) zytogenetische Anomalien bekannt (4, 5). Verwandte ersten Grades von Patienten mit MM weisen zudem ein erhöhtes Risiko auf ebenfalls an einem MM zu erkranken (1).

3.2.1.2 Klinisches Bild des MM

Das MM ist gekennzeichnet durch eine pathologische Akkumulation von Plasmazellen im Knochenmark, die zur Bildung funktionsloser M-Proteine und deren Leichtketten führt. Die resultierende Knochenmarksinsuffizienz verursacht Anämie, Leukopenien und Thrombozytopenien. Die betroffenen Patienten leiden folglich unter Fatigue, häufigen Infekten und haben ein erhöhtes Thromboserisiko, selten bis hin zum Hyperviskositätssyndrom (1).

Die beim MM vermehrt gebildeten Immunglobulin-Leichtketten können sich aufgrund von Konformationsänderungen als unlösliche Aggregate ablagern und zu einer Leichtkettenamyloidose führen. Amyloidoische Ablagerungen können alle Organe betreffen und deren Funktion einschränken oder zum Funktionsverlust führen. Am häufigsten betroffen sind Niere und Herz, gefolgt von Gastrointestinaltrakt, Leber und Nervensystem (1, 6). Während die Ablagerungen in Niere und Gastrointestinaltrakt zu Problemen beim Wasserlassen und Stuhlgang führen, äußern sich Einschränkungen des Nervensystems in Form von Parästhesien und peripherer Neuropathie (1). Die Immunglobulin-Leichtketten werden glomerulär filtriert. Wird die Resorptionskapazität der proximalen Tubuli überschritten, kommt es zu schäumendem Urin als Zeichen einer Proteinurie oder Albuminurie. Eine hohe Konzentration glomerulärfiltrierter Immunglobulin-Leichtketten kann zudem eine tubulointerstitielle Nephritis oder eine Cast-Nephropathie verursachen, aus der sich im Krankheitsverlauf eine Niereninsuffizienz bis hin zum Nierenversagen entwickeln kann (1, 7-9).

Typisch sind zudem starke Knochenschmerzen ausgehend von lokalisierten oder generalisierten Knochenläsionen insbesondere im Stammskelett als Folge einer pathologisch verstärkten Osteolyse. Der Knochenabbau führt häufig zu Hyperkalzämie, die die bereits in ihrer Funktion eingeschränkten Nieren zusätzlich belastet. Im weiteren Krankheitsverlauf können pathologische Frakturen auftreten und diese können zu Rückenmarkskompressionen einhergehend mit Schmerzen, erheblicher Schwäche und Taubheit bis hin zur Lähmung führen (10). Weitere unspezifische Symptome umfassen Gewichtsverlust und Fieber (1).

Der spätere Krankheitsverlauf wird neben der sich immer weiter verstärkenden MM-Symptomatik auch durch Komorbiditäten und die unter den verabreichten Therapien auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Unverträglichkeiten und Rezidive beeinflusst (1, 11-13).

Trotz einer Vielzahl an verfügbaren Therapieoptionen, einschließlich innovativer CAR-T-Zell-Therapien, ist das MM derzeit unheilbar. Im Verlauf der Erkrankung erleiden die Patienten meist ein oder mehrere Rezidive und sprechen immer weniger auf die eingesetzten Therapien an. Zudem führen unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Unverträglichkeiten sowie Refraktärität auf eingesetzte Therapien dazu, dass das MM im weiteren Krankheitsverlauf immer schwerer zu behandeln ist. Patienten mit RRMM sind immer wieder auf alternative Behandlungsoptionen angewiesen, da aufgrund der klonalen Evolution das MM gegenüber den verfügbaren Therapien resistent wird und sich außerdem die Dauer der Remission mit jeder zusätzlichen Behandlung verkürzt (11, 12, 14). Aufgrund des chronischen Charakters der MM-Erkrankung und der kumulativen Toxizität, die die Patienten durch mehrere Behandlungslinien erfahren, ist die Symptombelastung erheblich.

3.2.1.3 Diagnose und Verlaufskontrolle des MM

Das MM entwickelt sich zunächst meist asymptomatisch. Krankheitsspezifische Symptome werden teilweise erst nach Jahren erkannt. Aufgrund einer verbesserten Diagnosestellung sind heute jedoch bis zu 25 % der Patienten bei Diagnosestellung beschwerdefrei (smouldering MM) (1). Häufige Symptome bei Diagnose des symptomatischen MM sind Knochenschmerzen (ca. 60 %), Fatigue (ca. 40 %), Infektneigung (ca. 10-20 %) sowie Gewichtsverlust (ca. 25 %) (15).

Die Diagnose des MM erfolgt nach den Kriterien der IMWG (12, 16). Bei Verdacht auf Vorliegen eines MM sind folgende Untersuchungen zur Sicherung der Erstdiagnose indiziert (1):

- Anamnese und körperliche Untersuchung zur Erkennung der unter Abschnitt 3.2.1.2 genannten Symptome
- Blutbild zur Bestimmung der Leukozyten im Differenzialblutbild
- Bestimmung von Laborparametern, insbesondere der Elektrolyt-, Kreatinin-, Harnstoff- und Eiweißkonzentrationen im Urin, des M-Gradienten und der Immunglobuline sowie freier Immunglobulin-Leichtketten und β 2-Mikroglobulin im Serum
- Bildgebende Diagnostik (Computertomographie (CT) oder ggf. Magnetresonanztomografie (MRT))

Das MM gilt als behandlungspflichtig und ist dann meist symptomatisch, wenn mindestens 10 % klonaler Plasmazellen in einer Knochenmarkprobe nachgewiesen werden und mindestens eines der sogenannten CRAB-Kriterien (Tabelle 3-3) erfüllt ist oder man aufgrund von Biomarkern (SLiM-CRAB-Kriterien) davon ausgehen muss, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 80 % eines oder mehrere CRAB-Kriterien innerhalb der nächsten zwei Jahre eintreten werden (16).

Tabelle 3-3: Kriterien der International Myeloma Working Group zur Diagnose des MM

Kriterium		Definition
Definition des therapiepflichtigen MM: $\geq 10\%$ klonale Plasmazellen im Knochenmark oder Plasmozytom (intraossär oder extramedullär) und eins oder mehrere der folgenden, Myelom-definierenden Ereignisse (MDE)		
Myelom-bedingte Endorganschäden (CRAB)		
C (Calcium)	Hyperkalzämie	Kalzium-Konzentration im Serum $> 2,75$ mmol/l (> 11 mg/dl) oder $> 0,25$ mmol/l (> 1 mg/dl) über dem Normwert
R (Renal)	Niereninsuffizienz	Serum-Kreatinin > 177 μ mol/l (> 2 mg/dl) oder Kreatinin-Clearance < 40 ml/min
A (Anemia)	Anämie	Hämoglobinkonzentration < 10 g/ oder > 2 g/dl unter dem Normwert
B (Bone)	Knochenläsionen	eine oder mehrere Osteolysen nachgewiesen durch Projektionsradiographie, CT oder PET-CT
Biomarker: SLiM-CRAB		
S (Sixty Percent Bone Marrow Plasma Cells)	Knochenmark-infiltration	Anteil der klonalen Plasmazellen im Knochenmark $\geq 60\%$
Li (Light Chain Ratio)	freie Leichtketten (FLC)	Verhältnis von beteiligten zu unbeteiligten FLC im Serum ≥ 100 und betroffene FLC mit einer Konzentration von ≥ 100 mg/l
M (Magnetic Resonance Imaging)	fokale Läsionen im MRT	mehr als eine fokale Läsion in der MRT ≥ 5 mm
Quelle: (1, 16) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Verlaufskontrolle des behandlungsbedürftigen MM erfolgt auf Basis der IMWG-Responsekriterien (Tabelle 3-4) (1). Diese wurden zur besseren Vergleichbarkeit von Studienergebnisse im AWG des MM entwickelt und dienen daher auch als Grundlage zur Operationalisierung der in Modul 4 dieses Dossiers dargestellten Effektivitätspunkte.

Tabelle 3-4: IMWG-Responsekriterien

Kriterium Status	M-Protein Elektrophorese	M-Protein Immunfixation	FLC-Quotient	Weichteil-Manifestation	Plasmazellen im Knochenmark
sCR (alle Kriterien erfüllt)	-	nicht nachweisbar in Serum und Urin	normalisiert	nicht nachweisbar	≤ 5 %; keine klonalen Plasmazellen nachweisbar (Immunhistochemie)
CR (alle Kriterien erfüllt)	-	nicht nachweisbar in Serum und Urin	-	nicht nachweisbar	≤ 5 %
VGPR (alle Kriterien erfüllt)	≥ 90 % Reduktion im Serum und < 100 mg/24 h im Urin oder kein M-Protein in Serum und Urin nachweisbar	nachweisbar	-	-	-
PR	≥ 50 % Reduktion im Serum und ≥ 90 % Reduktion im Urin oder < 200 mg/24 h im Urin	-	> 50 % Reduktion der Differenz, falls M-Protein nicht bestimmbar	> 50 % Reduktion (obligates Kriterium)	> 50 % Reduktion der Infiltration, falls Anteil vor Therapie > 30 % und M-Protein und FLC-Quotient nicht bestimmbar
SD	weder Kriterien von sCR, CR, VGPR, PR noch PD erfüllt				
PD (mind. 1 Kriterium erfüllt, oder neue Symptome)	≥ 25 % Anstieg im Serum und absolut ≥ 0,5 g/dl und/oder ≥ 25 % Anstieg im Urin oder absolut ≥ 200 mg/24 h	-	≥ 25 % Anstieg der Differenz der FLC im Serum, absolut um mindestens 100 mg	Neuaufreten oder Progress	> 25 % Anstieg in Bezug auf den niedrigsten erreichten Infiltrationsgrad und absolut ≥ 10 %
Refraktärität (Ergänzung)	Fortschreiten der Erkrankung unter Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende				
Quelle: (1) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Ein weiteres Kriterium zur Bestimmung der Tiefe des Ansprechens ist die minimale Resterkrankung (MRD, Minimal Residual Disease) (17). Unter MRD versteht man beim MM während der Therapie oder nach dem Therapieende persistierende maligne Plasmazellen. Sie wird als eine der Hauptursachen für das Wiederauftreten des MM angesehen. Anhand des MRD-Status kann die Effizienz der Therapie beurteilt werden sowie eine prognostische Einschätzung erfolgen (2, 17), jedoch ist eine routinemäßige MRD-Diagnostik gemäß Leitlinie derzeit nicht vorgesehen (18).

3.2.1.4 Stadieneinteilung, Refraktärität und Prognose des MM

Die Stadieneinteilung des behandlungspflichtigen MM erfolgt nach dem überarbeiteten International Staging System (R-ISS) der IMWG (Tabelle 3-5) (19, 20).

Tabelle 3-5: R-ISS und Risikoabschätzung des MM (IMWG, Stand: 2015)

Stadium	R-ISS Kriterien
I	Serum β 2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Serum-Albumin \geq 35 g/l Standardrisiko- iFISH-Zytogenetik und LDH-Werte \leq oberer Normwert
II	Weder Stadium I noch Stadium III
III	β 2-Mikroglobulin \geq 5,5 mg/l und Hochrisiko- iFISH-Zytogenetik (del(17p) und/oder t(4;14) und/oder t(14;16)) oder LDH-Werte > oberer Normwert
Quelle: (20) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Das ISS basiert auf der Bestimmung der beiden Parameter β 2-Mikroglobulin und Albumin. β 2-Mikroglobulin ist ein löslicher Bestandteil des antigenpräsentierenden Major Histocompatibility Complex Class I und korreliert mit der Tumormasse bzw. der Proliferationsrate der Tumorzellen. Außerdem ist die β 2-Mikroglobulin-Konzentration im Blut abhängig von der Nierenfunktion des Patienten. Der Serumalbuminspiegel wird durch im Knochenmark von Myelomzellen produzierte Zytokine, vor allem Interleukin-6, reduziert und gibt daher ebenfalls Auskunft über die Schwere der Erkrankung (19). Das überarbeitete R-ISS wurde durch den Parameter Laktat-Dehydrogenase (LDH) und eine zytogenetische Risikostratifizierung erweitert. Zu den chromosomalen Aberrationen einer Hochrisikoerkrankung zählen die 17p Deletion und/oder Translokation t(4;14) und/oder t(14;16) (20). Diese Erweiterung ermöglicht eine bessere Unterscheidung der Risikogruppen.

Des Weiteren wird das RRMM nach der Art der Refraktärität unterschieden, d. h. ob es refraktär gegenüber verschiedenen Wirkstoffklassen ist bzw. zusätzlich Mehrfachresistenzen gegenüber Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse aufweist (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Definitionen von Patientenpopulation mit RRMM

Klassifizierung	Definition
Einklassenrefraktäres MM	Refraktär gegenüber einem PI oder einem IMiD
Zweiklassenrefraktäres MM	Refraktär gegenüber einem PI und einem IMiD
Dreiklassenrefraktäres MM	Refraktär gegenüber mindestens einem PI, mindestens einem IMiD und einem anti-CD38-mAK
Vierfachrefraktäres MM	Refraktär gegenüber einem PI, zwei IMiD und einem anti-CD38-mAK oder Refraktär gegenüber zwei PI, einem IMiD und einem anti-CD38-mAK
Fünffachrefraktäres MM	Refraktär gegenüber zwei PI, zwei IMiD und einem anti-CD38-mAK
Quelle: (21, 22) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Die Prognose von Patienten mit MM hängt sowohl vom Stadium als auch der Refraktärität der Erkrankung auf die angewandten Therapien ab.

Die prognostischen Daten, die sich aus der R-ISS Stadieneinteilung ableiten lassen, sind in Tabelle 3-7 zusammengefasst. Die Daten berücksichtigen die Ergebnisse von Studien, in denen MM-Patienten ein IMiD oder einen PI in Verbindung mit konventioneller Chemotherapie als adjuvante Therapie oder als Teil der Induktionstherapie vor einer SZT oder als Erhaltungstherapie nach SZT erhalten haben (20).

Tabelle 3-7: Prognose des MM basierend auf der R-ISS Stadieneinteilung der IMWG

Stadium	5-Jahresüberlebensrate (%)	Progressionsfreie 5-Jahresüberlebensrate (%)
I	82	55
II	62	36
III	40	24
Quelle: (20) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Mit der Einführung der IMiD, der PI und insbesondere der anti-CD38-mAK konnte die Überlebenszeit von MM-Patienten deutlich verbessert werden, dennoch ist die Prognose für Patienten in Stadium II und III mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 62 % und 40 % weiterhin sehr ungünstig (20, 23).

Zudem ist die Refraktärität der Erkrankung ein wesentlicher prognostischer Faktor. Patienten mit mehr als zwei Rückfällen weisen mehr krankheitsspezifische Faktoren auf. Dazu zählen zytogenetische Anomalien und andere prognostische Marker, aber auch zunehmende Beeinträchtigungen von Organen. Auch das Gesamtüberleben nimmt mit jeder Therapielinie und dem Einsatz jeder weiteren Wirkstoffklasse ab (22, 24-27).

Neben dem Krankheitsstadium und der Refraktärität auf MM-Therapien hängt die Prognose von einer Vielzahl weiterer Faktoren, wie Alter, zytogenetischen Anomalien, der Tumor-Lokalisation, vorliegenden Komorbiditäten und der Art und Ausprägung der Symptome ab. So ist der Nachweis klonaler Plasmazellen außerhalb des Knochenmarks (extramedulläre Erkrankung (EMD)) mit einer ungünstigen Prognose assoziiert (1). Typische Komorbiditäten von MM-Patienten, vor allem in Zusammenhang mit Organversagen oder kognitiven Funktionen, führen zu einer um 60 % erhöhten Mortalität (13). Komplikationen wie Knochenzerstörung, Anämie sowie Nieren- und Immunstörungen reduzieren ebenfalls die Lebenserwartung und können die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen (8). Nierenfunktionsstörungen und kardiovaskuläre Erkrankungen wurden bei RRMM-Patienten als zwei voneinander unabhängige prognostische Marker identifiziert. Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung haben ein um 75 % erhöhtes Sterberisiko. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung und einer Nierenfunktionsstörung war das Risiko zu sterben sogar um 100 % erhöht (28).

3.2.1.5 Zusammenfassende Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Melphalen in Kombination mit Dexamethason umfasst gemäß AWG erwachsene Patienten mit MM, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem anti-CD38-mAK refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer SZT sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens drei Jahre betragen. Die quantitative Beschreibung der Zielpopulation erfolgt in Abschnitt 3.2.4.

Die stark vorbehandelten Patienten der Zielpopulation sind gekennzeichnet durch ein hohes Alter, einen progressionsbedingt schlechten physischen und psychischen Allgemeinzustand sowie eine ausgeprägte Multimorbidität und leiden unter den Folgen therapiebedingter Toxizitäten und Arzneimittelresistenzen. Das mediane Erkrankungsalter des MM bei Diagnose beträgt bei Männern 72 Jahre, bei Frauen 74 Jahre (1). Männer sind häufiger betroffen als Frauen (ca. 60 % versus (vs.) 40 %) (3).

Neben den typischen MM-Symptomen (z. B. Osteolysen, Knochenschmerzen und Hyperkalzämie) ist die Zielpopulation durch das Auftreten weiterer progressions- und therapiebedingter Symptome gekennzeichnet. Typisch sind pathologische Frakturen, eine erhöhte Infektanfälligkeit, ein erhöhtes Thromboserisiko sowie Endorganschäden an Nieren, Herz, Gastrointestinaltrakt, Leber und Nervensystem (7-9, 14, 26). Aufgrund der beschriebenen Symptomatik sind diese Patienten in ihrem Alltag stark eingeschränkt. Die Lebensqualität von MM-Patienten verschlechtert sich mit fortschreitender Erkrankung und jeder weiteren Therapielinie, sodass vor allem fortgeschritten erkrankte Patienten in späteren Behandlungslinien eine deutlich reduzierte Lebensqualität aufweisen (29-31). Dies führt zu psychischen Belastungen. Dabei ist jedes Rezidiv mit stärkerer Verzweiflung und Hoffnungslosigkeit bis hin zu Depressionen verbunden (32).

Neben dem hohen Alter und dem schlechten Allgemeinzustand durch die über mehrere Therapielinien bereits fortgeschrittene Erkrankung tritt bei den betroffenen Patienten eine Vielzahl von Komorbiditäten auf. Die Prävalenz von Komorbiditäten ist bei MM-Patienten höher als in der Allgemeinbevölkerung in der entsprechenden Altersklasse (Odds Ratio: 1,4) (13). Zu den häufigsten Komorbiditäten zählen chronische Niereninsuffizienz, Anämien, Bluthochdruck, skelettale Erkrankungen, periphere Neuropathien, Lungeninfektionen, kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus sowie Venenthrombosen (33, 34).

Zudem bestehen bei Patienten mit dreiklassenrefraktärem MM meist ausgeprägte Arzneimittelresistenzen und Unverträglichkeiten aufgrund von Toxizitäten der zuvor eingesetzten Wirkstoffe (35-38). Arzneimittelresistenz beim MM wird durch eine klonale Evolution bestimmt, die während des gesamten Krankheitsverlaufs und als Reaktion auf die Therapie auftritt (37, 38). Die klonale Evolution kann zur Entstehung neuer Myelomklone führen. Dabei handelt es sich um antikörperproduzierende maligne Plasmazellen, die sich unkontrolliert vermehren und einen unterschiedlichen Grad an Arzneimittelresistenz aufweisen (14, 39). Folgeremissionen zeigen deswegen tendenziell eine kürzere Dauer, da die Erkrankung bei jedem Rezidiv durch die Selektion resistenter Klone und die Entwicklung einer refraktären Erkrankung aggressiver wird (40). Aufgrund dessen ist das Ansprechen auf die Behandlungen sehr heterogen.

Die Zielpopulation besteht somit aus älteren, multimorbiden Patienten in weit fortgeschrittenem Stadium des chronisch verlaufenden RRMM. Sie sind bereits intensiv vorbehandelt und leiden unter einer sowohl progressions- als auch therapiebedingt hohen Krankheitslast.

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.

3.2.2.1 Therapie des MM

Ziel der Behandlung von Patienten mit symptomatischem MM ist es, unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation, eine bestmögliche Remission mit rascher Symptomkontrolle sowie eine Reduktion krankheitsbedingter Komplikationen unter größtmöglichem Erhalt der Lebensqualität zu erreichen. Die zusätzliche Belastung der Patienten durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen soll dabei so gering wie möglich gehalten werden. Langfristiges Ziel ist die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (1, 2, 41).

Bei RRMM-Patienten hängt die Wahl der Therapie stark vom patientenindividuellen Kontext des klinischen Rezidivs ab, insbesondere von der Art der vorherigen Behandlung, deren Verträglichkeit durch den Patienten sowie der Tiefe und Dauer des Ansprechens (Tabelle 3-4) (42).

Zur Behandlung des MM stehen primär die Arzneistoffklassen PI, IMiD, monoklonale Antikörper und Alkylanzien zur Verfügung. Die Einführung neuer systemischer Therapien hat in den letzten zehn Jahren zu einer ständigen Verbesserung des klinischen Ansprechens bei MM-Patienten beigetragen. Dennoch ist das MM mit den derzeit verfügbaren Therapieoptionen nicht heilbar und die Patienten erleiden meist ein oder mehrere Progressionsereignisse, sodass mehrere Therapielinien benötigt werden (11, 43).

Erstlinientherapie

Eine Therapie des MM ist indiziert bei einem Nachweis von mindestens 10 % klonaler Plasmazellen im Knochenmark oder Vorliegen eines Plasmozytoms und, wenn nach den IMWG-CRAB-Kriterien eine Schädigung der Endorgane (Osteolysen, Hyperkalzämie, Anämie oder eingeschränkte Nierenfunktion) nachweisbar ist oder ein SLiM-CRAB-Kriterium vorliegt (Abschnitt 3.2.1.3) (16).

Standard in der Erstlinientherapie des neu diagnostizierten MM bei Patienten, die für eine Transplantation geeignet sind, ist die Induktionstherapie gefolgt von Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer SZT. Im Anschluss daran können eine Konsolidierung und Erhaltungstherapie durchgeführt werden (1, 2). In der Induktionstherapie werden häufig Dreifachkombinationen aus PI (meist Bortezomib) plus IMiD oder Cyclophosphamid und Dexamethason eingesetzt (1, 2).

Außerdem wurde Anfang 2020 der anti-CD38-mAK Daratumumab für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem MM, die für eine autologe SZT nicht geeignet sind, in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison bzw. für Patienten, die für eine autologe SZT geeignet sind, in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason. in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason, zugelassen (44, 45). Standard in der Hochdosistherapie ist die Gabe von Melphalan, einem Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylanzien (1).

Patienten, die für eine autologe SZT nicht geeignet sind, können in der Erstlinie Bortezomib-basierte Kombinationen erhalten. Außerdem sind die Kombination von Lenalidomid mit Dexamethason und die Dreifachkombination aus Bortezomib plus Lenalidomid und Dexamethason und ein IMiD mit Melphalan und Prednison empfohlen (1, 18). Ebenso zugelassen und in den aktualisierten ESMO-Leitlinien als primäre Option empfohlen ist die Kombination von Daratumumab mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (44). Auch Vierfachkombinationen (PI + anti-CD38-mAK + Melphalan + Prednison) werden empfohlen (1).

Therapie des RRMM

Die Behandlungsstrategie ab der Zweitlinie ist patientenindividuell zu wählen und richtet sich nach mehreren Faktoren (43):

- Charakteristika der Erkrankung (z. B. Zytogenetik, EMD, Auswirkung auf Organfunktion)
- Wirksamkeit der Vortherapie (Ansprechrate und Dauer des Ansprechens)
- Toxizitäten unter der Vortherapie
- Eignung für eine SZT
- Merkmale des individuellen Patienten, wie ECOG PS, Komorbiditäten, Präferenzen hinsichtlich der Applikationsart und Therapieziele.

Aufgrund der Komplexität der Behandlung des RRMM, wird zur Gewährleistung einer optimierten Behandlung eine Studienteilnahme empfohlen (1, 18). Durch den Einsatz von Zwei-, Drei- oder sogar Vierfachkombinationen von Arzneimitteln bereits in der Erstlinie haben sich die klinischen Ergebnisse in den letzten Jahren zwar deutlich verbessert (44), der frühe Einsatz von Arzneimitteln mehrerer Wirkstoffklassen erhöht jedoch das Risiko, dass Patienten bereits beim ersten Rezidiv eine therapieresistente und/oder refraktäre Erkrankung gegen eine oder mehrere Wirkstoffklassen entwickeln (46).

Bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand und Spätrezidiv, kann eine erneute Hochdosischemotherapie mit autologer SZT durchgeführt werden (1). Falls ein allogener Stammzellspender zur Verfügung steht, ist die potenziell kurative allogene SZT eine Option für Patienten mit Frührezidiv und gutem Allgemeinzustand. Dem Vorteil einer niedrigeren Rezidivrate durch die allogene Transplantation steht das Risiko einer erhöhten, transplantationsassoziierten Morbidität und Mortalität gegenüber (1).

Vor dem Hintergrund der Vielzahl an Behandlungsoptionen, die im Laufe der letzten Jahre für Patienten mit RRMM zugelassen wurden, verliert die häufig mit unerwünschten Ereignissen assoziierte SZT in der RRMM-Therapie daher immer weiter an Bedeutung.

Seit 2015 wurden zur Therapie des RRMM eine Reihe neuer Arzneimittel zugelassen, darunter PI, ein Histondeacetylase-Inhibitor, ein Chemoimmunkonjugat, ein XPO1-Inhibitor und monoklonale Antikörper in Zwei- und Dreifachkombinationstherapien. In klinischen Studien der Phase III konnte durch den Einsatz von Dreifachkombinationstherapien im Vergleich zu Zweifachkombinationstherapien ein tieferes Ansprechen und verlängertes PFS erzielt werden (1, 2). Die ab der Zweitlinie empfohlenen Arzneimittelkombinationen sind in Tabelle 3-8 zusammengefasst.

Tabelle 3-8: Therapieschemata des RRMM

Kombination	Namen der Medikamente
PI-basierte Kombinationen ab der Zweitlinie	
VCd	Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason
KCD	Carfilzomib, Cyclophosphamid, Dexamethason
KRd	Carfilzomib, Lenalidomid, Dexamethason ^a
DVd	Daratumumab, Bortezomib, Dexamethason ^a
Vd	Bortezomib, Dexamethason ^a
Kd	Carfilzomib, Dexamethason ^a
IMiD-basierte Kombinationen ab der Zweitlinie	
KRd	Carfilzomib, Lenalidomid, Dexamethason ^a
DRd	Daratumumab, Lenalidomid, Dexamethason ^a
ERd	Elotuzumab, Lenalidomid, Dexamethason ^a
IRd	Ixazomib, Lenalidomid, Dexamethason ^a
RCd	Lenalidomid, Cyclophosphamid, Dexamethason
Rd	Lenalidomid, Dexamethason ^a
Monotherapien und Kombinationstherapien ab der Drittlinie	
Dara	Daratumumab ^a
Pom + Dex	Pomalidomid, Dexamethason ^a
PomCd	Pomalidomid, Cyclophosphamid, Dexamethason
PanVd	Panobinostat, Bortezomib, Dexamethason ^a
Klassische Zytostatika	Bendamustin, Cyclophosphamid, Doxorubicin oder Melphalan
Quelle: (1)	
a: Wird auch in der S3-Leitlinie der AWMF empfohlen (18).	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

In der aktuellen Leitlinie der ESMO werden außerdem weitere, teilweise in Deutschland zugelassene Kombinationen empfohlen. Dazu zählen in der Zweitlinie die Kombination von Pomalidomid mit Bortezomib und Dexamethason (PomVd) und die anti-CD38-mAK Daratumumab und Isatuximab jeweils in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (DaraKd und IsaKd). Ab der Drittlinie werden weitere Kombinationen, bspw. Elotuzumab, Isatuximab oder Daratumumab mit Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, empfohlen (44).

Besonders ab dem zweiten Rezidiv gestaltet sich das Therapiemanagement zunehmend schwierig, da bei der Therapiewahl berücksichtigt werden muss, ob der Patient resistent und/oder refraktär gegenüber einer, zwei oder drei Wirkstoffklassen ist bzw. ob Toxizitäten aufgetreten sind (44). Grundsätzlich ist der Einsatz von Substanzen, die in den vorhergehenden Therapielinien keine oder nur kurz Verwendung fanden, zu bevorzugen. Dies gilt insbesondere, wenn seit der letzten Therapie nur wenig Zeit vergangen ist.

Außerdem ist bei geringer Wirksamkeit und/oder schlechter Verträglichkeit ein Wechsel der Substanzklasse indiziert (1). Eine Umstellung auf eine andere Substanzklasse findet vorrangig statt, wenn Resistenz gegenüber einem bestimmten Wirkstoff und/oder Refraktärität gegenüber einer Wirkstoffklasse vorliegt (47). Sind jedoch mehrere Jahre seit der letzten Therapie vergangen, kann durchaus der erneute Einsatz eines zuletzt erfolgreichen Therapieschemas aussichtsreich sein (1).

Therapie des dreiklassenrefraktären MM

Da das MM durch die Selektion resistenter Klone und zunehmende Therapierefraktärität aggressiver wird (Abschnitt 3.2.1.5), verkürzt sich die Dauer von Folgeremissionen mit jeder zusätzlichen Therapielinie. Die Patienten sind daher immer wieder auf alternative Behandlungsoptionen angewiesen (40).

Die Therapieoptionen für Patienten mit dreiklassenrefraktärem MM sind aufgrund der vielen verschiedenen im Krankheitsverlauf bereits eingesetzten Wirkstoffe und der sich daraus ergebenden Refraktärität sowie der UE und Unverträglichkeiten jedoch stark eingeschränkt. Ein fester Behandlungsstandard existiert für diese sehr heterogene Patientenpopulation nicht. Die Therapie ist gemäß den bereits beschriebenen Kriterien patientenoptimiert auszuwählen.

Mögliche Behandlungsoptionen hierfür sind (42, 44, 48):

- bereits zuvor eingesetzte Arzneimittel und Arzneimittelkombinationen, gegenüber denen eine Sensitivität vorliegt (Tabelle 3-8),
- multiple Kombinationsregime wie z. B. VTD-PACE (Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason, Cisplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamid und Etoposid),
- die autologe SZT,
- neue Arzneimittel zur Therapie des dreiklassenrefraktären MM (Belantamab-Mafodotin, Idecabtagen vicleucel oder Selinexor),
- eine Behandlung im Rahmen klinischer Studien mit neuen Prüfpräparaten und
- BSC.

Pomalidomid-basierte Therapieschemata sowie Daratumumab stellen den Standard der RRMM-Therapie ab der dritten Therapielinie dar (Tabelle 3-8). Dieses zeigt sich sowohl in den nationalen als auch in internationalen Leitlinienempfehlungen (2, 23, 42, 49, 50). Ab der vierten Therapielinie erhalten ca. 30 % bis 40 % der Patienten in Frankreich, Deutschland, Italien und UK Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason in einer Zwei- oder Dreifachkombination (51). In den Jahren 2017 bis 2021 lag der Anteil Pomalidomid-basierter Therapieschemata in der vierten Therapielinie laut des MYRIAM-Registers bei 35,1 % und in der fünften Therapielinie bei 44,4 % (52).

Mit Belantamab-Mafodotin wurde Ende 2020 erstmals eine Therapie für dreiklassenrefraktäre MM-Patienten mit neuem Wirkmechanismus zugelassen. Laut Zulassung ist Belantamab-Mafodotin indiziert als Monotherapie zur Behandlung des MM bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem anti-CD38-mAK ist und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (53). Belantamab-Mafodotin ist ein Antikörperwirkstoffkonjugat bestehend aus einem monoklonalen Antikörper gegen das B-Zellreifungsantigen (BCMA), der mit dem zytotoxischen Tubulininhibitor Monomethyl-Auristatin-F (MMAF) verbunden ist. Durch die Bindung der Substanz an BCMA-exprimierende Myelomzellen wird MMAF gezielt zu den Myelomzellen transportiert (54).

2021 wurde Idecabtagen vicleucel, eine gegen das BCMA gerichtete, autologe, chimäre Antigenrezeptor (CAR)-T-Zell-Immuntherapie, für die Behandlung des RRMM bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines IMiD eines PI und eines anti-CD38-AK, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, in der Europäischen Union (EU) zugelassen (55). Die Zulassung erfolgte aufgrund schwerer Nebenwirkungen, insbesondere des Zytokin-Freisetzungssyndroms, jedoch unter „Besonderen Bedingungen“ (56). Idecabtagen vicleucel wurde in Deutschland am 01.01.2022 eingeführt. Das Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idecabtagen vicleucel (MM, mind. drei Vortherapien) begann am 01.01.2022 und endete am 16.06.2022 (57).

Des Weiteren wurde 2022 Ciltacabtagene autoleucel, ein genetisch modifiziertes, auf autologen Zellen basierendes Produkt, das T-Zellen enthält, die ex vivo mit einem replikationsinkompetenten lentiviralen Vektor transduziert wurden, der für einen CAR gegen das BCMA kodiert, für die Behandlung erwachsener Patienten mit RRMM, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter ein IMiD, ein PI sowie einen anti-CD38-mAK, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, zugelassen (58). Die Zulassung von der EMA erfolgte am 25.05.2022 (59). Ciltacabtagene autoleucel ist noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar und es wurde noch kein Nutzenbewertungsverfahren begonnen.

Außerdem ist Selinexor in Kombination mit Dexamethason zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit MM, die mindestens vier vorangegangene Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens zwei PI, zwei IMiD und einem anti-CD38-mAK ist. Zudem muss die Erkrankung unter der letzten Therapie fortgeschritten sein. Die Zulassung erfolgte jedoch ebenfalls unter „Besonderen Bedingungen“ (60). Selinexor ist in Deutschland bislang noch nicht kommerziell verfügbar.

Weitere innovative Therapien, wie z. B. weitere CAR-T-Zelltherapien, bispezifische Antikörper und weitere Antikörper-Wirkstoffkonjugate, befinden sich in der klinischen Entwicklung (61-63).

3.2.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Der therapeutische Bedarf innerhalb der Erkrankung ergibt sich zum einen aus den Charakteristika der Zielpopulation und der daraus resultierenden hohen Krankheitslast sowie der Heterogenität der Zielpopulation selbst (Abschnitt 3.2.1.5) und zum anderen aus den limitierten Therapieoptionen, die für den individuellen Patienten zur Verfügung stehen (Abschnitt 3.2.2.1). Mit der Entwicklung, Mehrfachwirkstoffkombinationen auch in früheren Therapielinien einzusetzen, ist zudem ein früheres Auftreten von Resistenzen und Unverträglichkeiten gegenüber den eingesetzten Wirkstoffen verbunden, wodurch die Therapieoptionen in späteren Linien weiter eingeschränkt sind.

Die Zielpopulation von Melphalen in Kombination mit Dexamethason umfasst gemäß AWG erwachsene Patienten mit MM, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem anti-CD38-mAK refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer SZT sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens drei Jahre betragen. Die Zielpopulation besteht aus älteren, multimorbiden Patienten in fortgeschrittenem Stadium des chronisch verlaufenden RRMM mit einer sowohl progressions- als auch therapiebedingt hohen Krankheitslast. Remissionen zeigen in diesem Krankheitsstadium häufig eine kurze Dauer (40). Das Ansprechen auf die Behandlungen ist sehr heterogen. Die Auswahl der geeigneten Therapien ist patientenindividuell zu treffen und der Bedarf an Therapiemöglichkeiten, die auch in diesem späten Krankheitsstadium wirksam sind, ist daher hoch.

Die therapeutischen Möglichkeiten sind ebenso wie der klinische Verlauf des MM sehr vielfältig geworden, sodass durch eine Optimierung der diagnostischen Strategie sowie der Therapiealgorithmen wesentlich zu einem verbesserten krankheitsfreien Leben und Überleben beigetragen werden konnte. Trotz einer Vielzahl neuartiger, zugelassener Wirkstoffe für die Behandlung des RRMM, sind die Therapieoptionen für Patienten, die bereits drei vorherige Therapielinien erhalten haben und refraktär auf mindestens einen PI, ein IMiD und einen anti-CD38-mAK sind, stark eingeschränkt, während gleichzeitig mit fortschreitender Erkrankung die Remissionen immer kürzer werden (25, 26, 43). Refraktärität gegenüber PI und IMiD führt zu einem schlechten Therapieergebnis mit einem medianen Überleben von ca. 13 Monaten (25). Die Einführung von anti-CD38-mAK hat zu einem signifikant verbesserten

klinischen Verlauf von Patienten mit Zweiklassen-refraktärer Erkrankung beigetragen (64). Eine weitere, deutliche Verschlechterung tritt jedoch auf, wenn RRMM-Patienten auch gegenüber der gegen CD38 gerichteten Therapie refraktär werden (22).

Bei der Wahl von Folgetherapien müssen neben der Refraktärität und Toxizität gegenüber der im Krankheitsverlauf bereits angewandten Therapien auch therapie- und krankheitsbedingte Komorbiditäten wie z. B. eine bleibende Schädigung der Blutbildung infolge kumulativer Toxizität oder zunehmende Organschäden berücksichtigt werden, die bestimmte Therapieoptionen unmöglich machen können (28, 41).

Zudem ist nach mehreren Therapielinien die blutbildende Kapazität des Knochenmarks reduziert und die Mikroumgebung von Myelomzellen geschädigt. Die Folge ist eine fortschreitende Immunsuppression mit erhöhter Infektneigung (2, 43, 65).

Des Weiteren spielen Patientenpräferenzen und die sich daraus ergebenden Therapieziele eine entscheidende Rolle bei der Therapieauswahl. Die betroffenen Patienten befinden sich nicht selten in einer verzweifelten Situation und leiden demzufolge häufig unter psychischen Beschwerden (29). Die Toleranz gegenüber weiteren Therapien und insbesondere den mit diesen verbundenen unerwünschten Wirkungen sinkt mit fortschreitendem Krankheitsverlauf (32, 66). Die Beibehaltung einer guten Lebensqualität wird dabei als beinahe so wichtig empfunden wie eine Verlängerung der Überlebenszeit (67).

Aus den zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen ergibt sich somit ein Bedarf an weiteren Therapiemöglichkeiten, die auch bei dreifachrefraktären Patienten unter Berücksichtigung der krankheits- und therapiebedingten Symptomatik und Komorbiditäten wirksam und gut verträglich sind.

In den letzten Jahren hat der zunehmende Einsatz von Substanzen aller drei Wirkstoffklassen bereits ab der Erstlinie dazu beigetragen, dass Patienten schon in einem sehr frühen Stadium ihrer Erkrankung Medikamenten verschiedener Wirkstoffklassen ausgesetzt sind und die Exposition gegenüber mehreren Wirkstoffklassen die Wahrscheinlichkeit für Arzneimittelresistenzen im Krankheitsverlauf erhöht (46). Daher nimmt die Anzahl an Patienten zu, die an einem dreiklassenrefraktären RRMM erkrankt sind (22). Da es sich hier um ein relativ neues Phänomen handelt, gibt es für diese Patientengruppe kein klares Behandlungskonzept (26). Auch gibt es nur begrenzt Publikationen zum klinischen Verlauf von Patienten mit dreiklassenrefraktärem MM oder klinischen Studie, die diese Patientengruppe berücksichtigen.

Für die wachsende Patientenpopulation mit dreiklassenrefraktärem MM bzw. noch weiter fortgeschrittenem RRMM stehen zurzeit kaum ausreichend geprüfte Therapieregime zur Verfügung, die den therapeutischen Bedarf dieser Populationen adäquat adressieren (22, 26, 68). Seit 2020 wurden in der EU neben Belantamab-Mafodotin die Wirkstoffe Idecabtagen vicleucel, Ciltacabtagene autoleucel und Selinexor zugelassen. Idecabtagen vicleucel und Selinexor wurden jedoch nur unter „besonderen Bedingungen“ zugelassen. Selinexor und Ciltacabtagene autoleucel sind in Deutschland bisher kommerziell nicht erhältlich.

Angesichts der hohen physischen und psychischen Krankheitslast, der kurzen Überlebenszeiten sowie der stark eingeschränkten Lebensqualität bei Patienten mit dreifachrefraktärem RRMM und vor dem Hintergrund der in diesem Krankheitsstadium stark eingeschränkten Therapiealternativen werden weitere Arzneimittel mit innovativen Wirkmechanismen dringend benötigt. Ziel dieser Therapien sollte sein, die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis eine neue Behandlung notwendig wird zu verlängern, und auf diese Weise letztlich sowohl die Symptomatik als auch das Gesamtüberleben zu verbessern. Des Weiteren sollte so lange wie möglich eine gute Lebensqualität bei minimaler Toxizität erreicht werden (14, 22).

Deckung des therapeutischen Bedarfs mit Melflufen in Kombination mit Dexamethason

Die Daten verdeutlichen, dass weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf an Therapien besteht, die auf neuen Wirkmechanismen basieren und die besonderen Bedürfnisse stark vorbehandelter und vielfachrefraktärer Patienten mit MM adressieren. Außerdem ist zu beachten, dass diese Patienten aufgrund kumulierter Toxizitäten vorhergehender Therapien, Komorbiditäten sowie dem Krankheitsverlauf sehr gebrechlich und psychisch instabil sind und somit neue Behandlungsoptionen mit einem handhabbaren Sicherheitsprofil benötigt werden. Die Beibehaltung einer guten Lebensqualität wird dabei als beinahe so wichtig empfunden wie eine Verlängerung der Überlebenszeit (67).

Das übergeordnete Behandlungsziel ist daher die Verlängerung des Gesamtüberlebens unter Erhalt einer akzeptablen Lebensqualität. Um das beste Ergebnis für den Patienten zu erreichen, sollte eine neue Therapie daher sicher, effektiv und gut verträglich sein (14, 26).

Melflufen ist indiziert in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit MM, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem anti-CD38-mAK refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer SZT sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens drei Jahre betragen (69). Pepaxti® ist das erste zur Therapie des MM zugelassene Präparat aus der Klasse der Peptid-Wirkstoff-Konjugate, das mittels seines innovativen Wirkmechanismus die in Myelomzellen erhöhte Aminopeptidase-Expression nutzt, um nach Abspaltung des Peptidanteils selektiv in den Myelomzellen eine hohe Konzentration der wirksamen Substanzen (Melflufen, sein Metabolit Desethyl-Melflufen und Melphalan) zu erreichen. Diese zytotoxisch wirksamen Substanzen führen dort zum Zelltod durch Apoptose (15, 70-73). Zudem überwindet Melflufen die durch p53-Mangel vermittelte Resistenz in Myelom-Zelllinien, einen häufigen Mechanismus der Resistenz gegen Antimyelom-Therapien (74, 75) (Modul 2).

Im April 2021 erfolgte die Einreichung der Unterlagen zur beschleunigten Zulassung von Pepaxti® bei der EMA auf Grundlage der einarmigen, multizentrischen Phase II-Studie HORIZON (NCT02963493). In der Studie konnte die klinische Wirksamkeit von Melflufen in Kombination mit Dexamethason bei Patienten mit stark vorbehandeltem RRMM, einschließlich Patienten mit dreifachrefraktärer Erkrankung gezeigt werden.

Es konnte ein für das Krankheitsstadium der Studienpopulation schnelles, häufiges und anhaltendes Ansprechen und gutes Gesamtüberleben erreicht werden (76, 77).

In der randomisierten, multizentrischen Open-Label Studie OCEAN (NCT03151811) wird die Wirksamkeit von Melflufen in Kombination mit Dexamethason gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason bei Patienten mit RRMM, die refraktär auf Lenalidomid waren sowie zwei bis vier Vortherapien erhalten haben, untersucht (78). In der auf die Zielpopulation zugeschnittenen Teilpopulation der für die Zulassung supportiven OCEAN-Studie unterschieden sich die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben unter Therapie mit Melflufen in Kombination mit Dexamethason nicht signifikant von der Vergleichstherapie Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason. Die Morbiditätsendpunkte sowie Erhebungen zur Lebensqualität zeigten aufgrund der kleinen Patientenzahl in der Zielpopulation keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen (79).

In beiden Studien zeigt Melflufen in Kombination mit Dexamethason ein gutes Nebenwirkungsprofil mit einer niedrigen Inzidenz schwerwiegender nicht-hämatologischer Toxizität (76, 78). Daher sind die Nebenwirkungen für den Patienten überwiegend nicht direkt spürbar, was sich in einer guten Lebensqualität der Patienten unter der Therapie mit Melflufen in Kombination mit Dexamethason zeigt. Zudem werden durch Melflufen in Kombination mit Dexamethason keine Nebenwirkungen hervorgerufen, die vom Nebenwirkungsprofil etablierter MM-Therapien abweichen. Die Lebensqualität bleibt dabei über den Behandlungszeitraum erhalten (79, 80).

Das gute Nebenwirkungsprofil, was vor allem auf gut therapierbaren hämatologischen Nebenwirkungen beruht, und die einfache Applikation von Pepaxti® als einmal monatliche i. v.-Gabe (69) lassen eine hohe Akzeptanz bei der bereits mehrfach vorbehandelten und durch Resistenzen sowie therapiebedingte UE beeinträchtigten Zielpopulation erwarten.

Mit der Zulassung in der EU und dem Markteintritt in Deutschland steht für einen Teil der stark vorbehandelten Patienten, deren MM mehrfach refraktär gegenüber verschiedenen Wirkstoffen ist, mit Melflufen in Kombination mit Dexamethason eine neuartige Therapieoption zur Verfügung, die das Gesamtüberleben verlängert, die Lebensqualität verbessert und gleichzeitig gut verträglich ist (69).

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.

Melflufen in Kombination mit Dexamethason ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit MM, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem anti-CD38-mAK refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression mindestens drei Jahre betragen. Dementsprechend handelt es sich bei der zugrundeliegenden Erkrankung des AWG um das MM.

Mittels einer GKV-Routinedatenanalyse wurden die Prävalenz und die Inzidenz des MM für das Jahr 2020 bestimmt. Auf Basis dieser Zahlen wurde eine Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des MM für die deutsche Gesamtbevölkerung vorgenommen. Zur Prognose der Prävalenz- und Inzidenz-Entwicklung des MM in den folgenden Jahren wurden zudem Patientenzahlen aus vorangegangenen Jahren bestimmt. Als Datengrundlage diente die Forschungsdatenbank des Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef).

Die identifizierte Patientenzahl mit MM für die deutsche Gesamtbevölkerung (Prävalenz) belief sich nach Hochrechnung auf 59.240 Patienten im Jahr 2020. Dies entspricht 71,2 Fällen pro 100.000 Einwohner. Für die Inzidenz des MM wurden hochgerechnet 9.170 Patienten identifiziert, was 11,0 Fällen pro 100.000 Einwohnern entspricht.

Datenbasis

Die InGef-Forschungsdatenbank enthält anonymisierte Routinedaten von ca. 8,8 Millionen Versicherungsnehmern und etwa 60 verschiedenen Krankenkassen in Deutschland. Die Datenbank weist eine gute externe Validität hinsichtlich der Morbidität, Mortalität und des Arzneimittelverbrauchs für Deutschland auf (81). Aus diesem Datenpool wurde eine in Bezug auf Alter, Geschlecht und Region/Bundesland für die deutsche Gesamtbevölkerung repräsentative Stichprobe von ca. vier Millionen Versicherten extrahiert (InGef-Forschungsdatenbank; Alters- und Geschlechtsstruktur nach dem Statistischen Bundesamt (DESTATIS)). Diese vier Millionen Versicherten stellen etwa einen Anteil von 4,8 % (82) der deutschen Gesamtbevölkerung und ca. 5,5 % (83) der deutschen GKV-Versicherten dar.

Die InGef-Forschungsdatenbank enthält patientenbezogene Abrechnungsdaten, wie z. B. anonymisierte Stammdaten, demographische Charakteristika, Informationen aus dem ambulanten und stationären Bereich sowie Arzneimittelverordnungen und Kosten für Gesundheitsleistungen. Der Datenbestand umfasst sechs Jahre und wird jährlich aktualisiert (81). Für die hier durchgeführte Analyse standen die Datenjahre 2015 bis 2020 zur Verfügung.

Datenanalyse zur Bestimmung der 1-Jahres-Prävalenz des MM

Die Bestimmung der Prävalenz des MM in der InGef-Forschungsdatenbank wurde auf Basis des gemäß „internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation“ (ICD-10-GM) definierten Diagnosecodes C90.0 für MM vorgenommen. Die spezifischen Selektionsschritte sind im Folgenden beschrieben. Die im ersten Schritt identifizierte Analysestichprobe zur Bestimmung der Prävalenz des MM umfasst als Beobachtungszeitraum die Jahre 2019 bis 2020, um mit der später dargestellten für die Identifizierung der Inzidenz des MM benötigten Stichprobe übereinzustimmen.

1. In einem ersten Schritt wurden alle Personen aus der InGef-Forschungsdatenbank identifiziert, die zwischen dem 01.01.2019 und dem 31.12.2020 kontinuierlich beobachtbar waren, einschließlich der Patienten, die in diesem Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2020 verstorben sind. Diese Patientenstichprobe diente als zugrundeliegende Analysestichprobe.
2. In einem zweiten Schritt wurden alle Patienten mit MM aus der zugrundeliegenden Analysestichprobe gezogen, die im Analysejahr vom 01.01.2020 bis zum 31.12.2020 mindestens einmal im stationären Bereich (primäre oder sekundäre Entlassungsdiagnose) oder in mindestens zwei verschiedenen Quartalen (M2Q-Kriterium) im ambulanten Bereich (verifizierte Diagnose, Zusatzkennzeichen Diagnosesicherheit "G") den ICD-10-GM Code C90.0- Multiples Myelom aufwiesen.

Die resultierenden Patientenzahlen der einzelnen Selektionsschritte sind in Tabelle 3-9 dargestellt.

Tabelle 3-9: Identifizierung der prävalenten Patienten mit MM in der InGef-Forschungsdatenbank

Nr	Selektionsschritt	Anzahl
1	Alle Versicherten in der InGef-Forschungsdatenbank, die zwischen dem 01.01.2019 und dem 31.12.2020 kontinuierlich beobachtbar waren, einschließlich der Patienten, die in diesem Zeitraum geboren wurden oder verstarben.	3.881.196
2	Alle Patienten aus der Analysestichprobe 2020, die mindestens einen ICD-10-GM Diagnosecode C90.0- für MM im stationären Bereich (primäre oder sekundäre Entlassungsdiagnose) oder in mindestens zwei verschiedenen Quartalen (M2Q-Kriterium) im ambulanten Bereich (verifizierte Diagnose, Zusatzkennzeichen Diagnosesicherheit "G") aufwiesen.	2.765
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Hochrechnung der 1-Jahres-Prävalenz des MM

Die auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnete Anzahl an prävalenten Patienten mit MM im Jahr 2020 ist in Tabelle 3-10 dargestellt. Insgesamt belief sich die durch die Analyse mit der InGef-Forschungsdatenbank ermittelte Prävalenz des MM auf 59.240 Patienten für Deutschland im Jahr 2020. Die Berechnungen wurden mit Microsoft Excel für Microsoft 365 (Version 16.0.13426.20308) basierend auf nicht gerundeten Zahlen durchgeführt.

Tabelle 3-10: Hochrechnung der 1-Jahres-Prävalenz des MM für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2020

Population	Jahr	Hochgerechnete Patientenzahl ^a (N) [95 %-KI]	Anteil Patienten je 100.000 Einwohner [95 %-KI]	Quelle
Prävalenz des MM in der deutschen Gesamtbevölkerung	2020	59.240 [57.053; 61.490]	71,2 [55,7; 89,8]	(82, 84)
a: Hochrechnung basierend auf N=3.881.196 Individuen in der InGef-Forschungsdatenbank im Jahr 2020 und N=83.155.031 Individuen in der deutschen Bevölkerung zum 31.12.2020. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Herleitung der Hochrechnung der 1-Jahres-Prävalenz des MM in der deutschen Gesamtbevölkerung

Die Schritte zur Hochrechnung der 1-Jahres-Prävalenz des MM auf die deutsche Gesamtbevölkerung sind im Folgenden dargestellt. Die zugrundeliegende InGef-Forschungsdatenbank ist bereits an die Alters- und Geschlechtsverteilung der deutschen Bevölkerung gemäß DESTATIS angepasst, sodass keine weiteren Anpassungsschritte notwendig sind.

Die Analytestichprobe der InGef-Forschungsdatenbank, die der Bestimmung der Prävalenz des MM im Jahr 2020 zugrunde lag, betrug 3.881.196 Versicherte. Im Jahr 2020 wurden 2.765 prävalente Patienten mit MM identifiziert. Zum 31.12.2020 lebten laut Statistischem Bundesamt insgesamt 83.155.031 Einwohner in Deutschland (82). Die Formel für die Hochrechnung der Prävalenz des MM für die deutsche Gesamtbevölkerung lautete wie folgt:

$$\frac{\text{Prävalente Patienten mit MM in 2020 in der InGef-Forschungsdatenbank}}{\text{Zugrundeliegende Analytestichprobe in der InGef-Forschungsdatenbank}} * \text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2020}$$

$$= \frac{2.765}{3.881.196} * 83.155.031 = \mathbf{59.240}$$

Der Anteil prävalenter Patienten mit MM je 100.000 Einwohner wurde wie folgt berechnet:

$$\frac{\text{Prävalente Patienten mit MM in 2020 in der InGef-Forschungsdatenbank}}{\text{Zugrundeliegende Analysestichprobe in der InGef-Forschungsdatenbank}} * 100.000$$
$$= \frac{2.765}{3.881.196} * 100.000 = \mathbf{71,2}$$

Um die Unsicherheit der Hochrechnung zu berücksichtigen, wurde ein Konfidenzintervall (KI) angegeben. Die Berechnung der Spannweiten erfolgte nach der Clopper-Pearson-Methode. Die Clopper-Pearson-Methode basiert auf einer exakten binomialen Verteilung und gilt als sehr konservativ bezüglich des berechneten KIs (85). Das Verfahren bestimmt die untere und obere Grenze zu einem Konfidenzniveau von 95 %. Zur Berechnung wurde folgender Rechenweg angewendet:

$$\text{Untere Grenze: } p_u = \text{BETA.INV}\left(\frac{\alpha}{2}; k; n - k + 1\right)$$

$$\text{Obere Grenze: } p_u = \text{BETA.INV}\left(1 - \frac{\alpha}{2}; k + 1; n - k\right)$$

mit n = Analysestichprobenumfang der InGef-Forschungsdatenbank, k = Fallzahl und $\alpha = 0,05$.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der Prävalenz des MM

Die Verteilung der extrapolierten prävalenten Patienten mit MM nach Alter und Geschlecht ist in Tabelle 3-11 für das Jahr 2020 angegeben. Die Hochrechnung nach Altersgruppen und Geschlecht erfolgte analog zu den oben dargestellten Rechenschritten. Unter den prävalenten Patienten mit MM im Jahr 2020 zeigt sich ein erhöhter Anteil männlicher gegenüber weiblichen Patienten (55,62 % vs. 44,38 %). Der Großteil der Patienten war älter als 49 Jahre (96,86 %) und mehr als die Hälfte der Patienten über 69 Jahre (58,70 %) mit einem Höhepunkt in der Altersgruppe von 70 bis 79 Jahren (32,12 %).

Tabelle 3-11: Alters- und geschlechtsspezifische Hochrechnung der Prävalenz des MM für die deutsche Gesamtbevölkerung für das Jahr 2020

Alters- und Geschlechtsverteilung	Patientenzahl in der InGef-Forschungsdatenbank (n)	Hochgerechnete Patientenzahl (N) [95 %-KI]	Patientenanteil (%)
Alter			
0 – 17 Jahre	0	0 [0; 79]	0
18 – 29 Jahre	< 5	n. b. [n. b.; n. b.] ^a	n. b. ^a
30 – 39 Jahre	16	343 [196; 557]	0,58
40 – 49 Jahre	68	1.457 [1.131; 1.847]	2,46
50 – 59 Jahre	361	7.734 [6.957; 8.575]	13,06
60 – 69 Jahre	694	14.869 [13.783; 16.018]	25,10
70 – 79 Jahre	888	19.025 [17.795; 20.319]	32,12
≥ 80 Jahre	735	15.747 [14.630; 16.928]	26,58
Geschlecht			
Männlich	1.538	32.952 [31.326; 34.640]	55,62
Weiblich	1.227	26.289 [24.838; 27.801]	44,38
Quelle: (82, 84)			
a: Die Anzahl identifizierter Patienten in der InGef-Forschungsdatenbank liegt unter fünf und kann aus Datenschutzgründen unterhalb dieser Grenze nicht berichtet werden.			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Datenanalyse zur Bestimmung der 1-Jahres-Inzidenz des MM

Auch die Inzidenz des MM wurde in der InGef-Forschungsdatenbank auf Basis des ICD-10-GM Diagnosecode C90.0- für MM analysiert. Die spezifischen Selektionsschritte sind im Folgenden erörtert:

1. In einem ersten Schritt wurden alle Personen aus der InGef-Forschungsdatenbank identifiziert, die zwischen dem 01.01.2019 und dem 31.12.2020 kontinuierlich beobachtbar waren, einschließlich der Patienten, die in diesem Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2020 verstorben sind. Diese Patientenstichprobe diente als zugrundeliegende Analysestichprobe.
2. In einem zweiten Schritt wurden alle Patienten mit MM aus der zugrundeliegenden Analysestichprobe gezogen, die im Analysejahr vom 01.01.2020 bis zum 31.12.2020 mindestens einmal im stationären Bereich (primäre oder sekundäre Entlassungsdiagnose) oder in mindestens zwei verschiedenen Quartalen (M2Q-Kriterium) im ambulanten Bereich (verifizierte Diagnose, Zusatzkennzeichen Diagnosesicherheit "G") den ICD-10-GM Code C90.0- Multiples Myelom aufwiesen.
3. In einem dritten Schritt wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Jahr 2020 neu diagnostiziert wurden, d. h. keinen ICD-10-GM Diagnosecode für MM (zweiter Auswahlschritt) im stationären (primäre oder sekundäre Entlassungsdiagnose) oder ambulanten (verifizierte Diagnose, Zusatzkennzeichen Diagnosesicherheit "G") Bereich im Vorbeobachtungszeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019 aufwiesen.

Hochrechnung der 1-Jahres-Inzidenz des MM

Die auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnete Anzahl inzidenter Patienten mit MM im Jahr 2020 ist in Tabelle 3-12 dargestellt. Insgesamt belief sich die durch die Analyse mit der InGef-Forschungsdatenbank ermittelte Inzidenz des MM auf 9.170 Patienten in Deutschland im Jahr 2020.

Tabelle 3-12: Hochrechnung der 1-Jahres-Inzidenz des MM für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2020

Population	Jahr	Hochgerechnete Patientenzahl ^a (N) [95 %-KI]	Anteil Patienten je 100.000 Einwohner [95 %-KI]	Quelle
Inzidenz des MM in der deutschen Gesamtbevölkerung	2020	9.170 [8.322; 10.081]	11,0 [5,5; 19,7]	(82, 84)
a: Hochrechnung basierend auf N=3.881.196 Individuen in der InGef-Forschungsdatenbank im Jahr 2020 und N=83.155.031 Individuen in der deutschen Bevölkerung zum 31.12.2020. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Herleitung der Hochrechnung der 1-Jahres-Inzidenz des MM in der deutschen Gesamtbevölkerung

Die Hochrechnung der in der InGef-Forschungsdatenbank identifizierten Inzidenz des MM auf die deutsche Gesamtbevölkerung für das Jahr 2020 sowie die Patientenanzahl je 100.000 Einwohner wurde analog zu der Berechnung für die Prävalenz vorgenommen. Die Formel für die Hochrechnung der Inzidenz des MM für die deutsche Gesamtbevölkerung lautete wie folgt:

$$\frac{\text{Inzidente Patienten mit MM in 2020 in der InGef-Forschungsdatenbank}}{\text{Zugrundeliegende Analysestichprobe in der InGef-Forschungsdatenbank}} * \text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2020}$$

$$= \frac{428}{3.881.196} * 83.155.031 = \mathbf{9.170}$$

$$\frac{\text{Inzidente Patienten mit MM in 2020 in der InGef-Forschungsdatenbank}}{\text{Zugrundeliegende Analysestichprobe in der InGef-Forschungsdatenbank}} * 100.000$$

$$= \frac{428}{3.881.196} * 100.000 = \mathbf{11,0}$$

Um die Unsicherheit bei der Hochrechnung zu berücksichtigen, wurde ein KI angegeben. Die Berechnung der Spannweiten erfolgte nach der Clopper-Pearson-Methode. Die Clopper-Pearson-Methode basiert auf einer exakten binomialen Verteilung und gilt als sehr konservativ bezüglich des berechneten KIs (85). Das Verfahren bestimmt die untere und obere Grenze zu einem Konfidenzniveau von 95 %. Zur Berechnung wurde folgender Rechenweg angewendet:

$$\text{Untere Grenze: } p_u = \text{BETA.INV}\left(\frac{\alpha}{2}; k; n - k + 1\right)$$

$$\text{Obere Grenze: } p_u = \text{BETA.INV}\left(1 - \frac{\alpha}{2}; k + 1; n - k\right)$$

mit n = Analysestichprobenumfang der InGef-Forschungsdatenbank, k = Fallzahl und $\alpha = 0,05$.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der Inzidenz des MM

Die Verteilung der extrapolierten inzidenten Patienten mit MM nach Alter und Geschlecht ist in Tabelle 3-13 für das Jahr 2020 angegeben. Die Hochrechnung nach Altersgruppen und Geschlecht erfolgte analog zu den oben dargestellten Rechenschritten. Ähnlich der Prävalenz des MM zeigt auch die Inzidenz des MM einen höheren Anteil männlicher gegenüber weiblichen Patienten (53,74 % vs. 46,26 %) und eine ähnliche Altersverteilung mit einem Höhepunkt in der Altersgruppe von 70 bis 79 Jahren (31,31 %).

Tabelle 3-13: Alters- und geschlechtsspezifische Hochrechnung der Inzidenz des MM für die deutsche Gesamtbevölkerung für das Jahr 2020

Alters- und Geschlechtsverteilung	Patientenzahl in der InGef-Forschungsdatenbank (n)	Hochgerechnete Patientenzahl (N) [95 %-KI]	Patientenanteil (%)
Alter			
0 – 17 Jahre	0	0 [0; 79]	0
18 – 29 Jahre	<5	n. b. [n. b.; n. b.] ^a	n. b. ^a
30 – 39 Jahre	<5	n. b. [n. b.; n. b.] ^a	n. b. ^a
40 – 49 Jahre	11	236 [118; 422]	2,57
50 – 59 Jahre	57	1.221 [925; 1.582]	13,32
60 – 69 Jahre	100	2.143 [1.743; 2.606]	23,36
70 – 79 Jahre	134	2.871 [2.405; 3.400]	31,31
≥ 80 Jahre	121	2.592 [2.151; 3.098]	28,27
Geschlecht			
Männlich	230	4.928 [4.311; 5.607]	53,74
Weiblich	198	4.242 [3.672; 4.876]	46,26
Quelle: (82, 84)			
a: Die Anzahl an identifizierten Patienten in der InGef-Forschungsdatenbank liegt unter fünf und kann aus Datenschutzgründen unterhalb dieser Grenze nicht berichtet werden.			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Angaben zur Unsicherheit der Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des MM in Deutschland

Ein Vergleich der auf Basis der Ergebnisse aus der InGef-Forschungsdatenbank hochgerechneten Patientenzahlen mit von deutschen Landeskrebsregistern gemeldeten Daten zur Prävalenz und Inzidenz des MM, welche alle zwei Jahre vom Robert Koch-Institut (RKI) bzw. der Gesellschaft für epidemiologische Krebsregister in Deutschland (GEKID) in „Krebs in Deutschland“ publiziert werden, zeigt einen deutlichen Unterschied.

Vom RKI sind für den Berichtstand 2017/2018 für das MM eine 5-Jahres-Prävalenz von 21.000 Patienten und eine 10-Jahres-Prävalenz von 31.000 Patienten für Deutschland angegeben. Die Inzidenz beläuft sich auf 7.160 Patienten für das Jahr 2017 und 6.350 Patienten für das Jahr 2018. Die Berechnung der Prävalenzen unterliegt dabei der Limitation, dass nur Patienten, die innerhalb der entsprechenden Zeiträume (5- oder 10-Jahres-Zeitraum) diagnostiziert wurden, hinzugezogen werden. Jedoch werden hierbei jene Fälle nicht berücksichtigt, deren Erkrankungsbeginn vor dem jeweiligen Zeitraum lag. Dementsprechend kann die 10-Jahres-Prävalenz der Registerdaten als robuster angesehen werden als die 5-Jahres-Prävalenz. Die Angaben aus den Registerdaten basieren auf einer Schätzung. Hierzu werden zunächst die Erfassungsgrade („Krebs gesamt“) der einzelnen Landesregister geschätzt. Die Berechnung der bundesweiten Inzidenzen wird dann mit Hilfe von Regression und den Daten aus jenen Registern, welche eine Erfassung von mindestens zehn Jahren und eine geschätzte Vollzähligkeit von mehr als 90 % innerhalb der letzten fünf Jahre aufweisen¹, vorgenommen (86). Diese Umstände führen zu einer potentiellen Unterschätzung der vom RKI/GEKID publizierten Prävalenz und Inzidenz des MM.

Die InGef-Forschungsdatenbank stellt mit ihren Leistungsdaten eine nahezu vollständige Erhebung der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen in Deutschland dar und ist repräsentativ für die deutsche Gesamtbevölkerung. Dennoch unterliegen auch die GKV-Routinedatenanalyse und den hierauf basierenden Berechnungen gewisse Unsicherheiten.

Grundsätzlich ist durch die Verwendung von Abrechnungsdaten eine Unterschätzung möglich, da mit dieser administrativen Prävalenz und Inzidenz jene Fälle identifiziert werden, welche durch ihre Leistungsanspruchnahme im deutschen Gesundheitssystem dokumentiert wurden. Dies muss nicht zwangsläufig der tatsächlichen Anzahl an betroffenen Patienten entsprechen. In der Indikation MM ist eine sehr gute Dokumentation auf Basis dieser Leistungsanspruchnahme zu erwarten, da ein Großteil der Patienten engmaschig betreut und behandelt werden muss. Zudem deuten die im Vergleich zu öffentlichen Registern wesentlich höheren Schätzungen zur Prävalenz und Inzidenz darauf hin, dass keine relevante methodenimmanente Unterschätzung vorliegt.

¹ Zudem durfte der Anteil von nur über die Todesbescheinigung registrierten Erkrankungsfällen in den letzten fünf Jahren bei maximal 15 % liegen.

Den Unsicherheiten in den berechneten epidemiologischen Kennzahlen wird durch die Angabe eines 95 %-KI nach Clopper-Pearson Rechnung getragen. Zugunsten der methodischen Konsistenz werden den folgenden Berechnungen die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse auf Basis der InGef-Forschungsdatenbank zugrunde gelegt.

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.

Berechnung der 5-Jahresprognose zur Prävalenz des MM in Deutschland

Zur Schätzung der voraussichtlichen Entwicklung der Prävalenz des MM in den Jahren 2021 bis 2025 wurden die Patientenzahlen für die Jahre 2016 bis 2019 in der InGef-Forschungsdatenbank identifiziert und auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet sowie je 100.000 Einwohner angegeben. Mittels linearer Regression wurde die 5-Jahresprognose der Prävalenz des MM in Deutschland bis zum Jahr 2025 berechnet.

In der nachfolgenden Tabelle 3-14 und Abbildung 3-1 sind die aus der GKV-Routinedatenanalyse ermittelten Prognosen für die Entwicklung des MM in Deutschland dargestellt. Ein insgesamt steigender Trend in den analysierten Datenjahren resultiert durch lineare Fortschreibung in einer prognostizierten Prävalenz des MM von insgesamt 68.781 Patienten und 82,00 Patienten je 100.000 Einwohner für das Jahr 2025.

Tabelle 3-14: Prognose der 1-Jahres-Prävalenz des MM in der deutschen Gesamtbevölkerung

Jahr	Hochgerechnete Patientenzahl (N)	Anteil Patienten je 100.000 Einwohner
2016	52.440	63,55
2017	55.691	67,27
2018	57.026	68,69
2019	59.295	71,30
2020	59.240	71,24
2021	61.900 ^a	74,23 ^a
2022	63.620 ^a	76,18 ^a
2023	65.340 ^a	78,12 ^a
2024	67.061 ^a	80,06 ^a
2025	68.781 ^a	82,00 ^a

Quelle: (84).
a: Linear extrapoliert
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

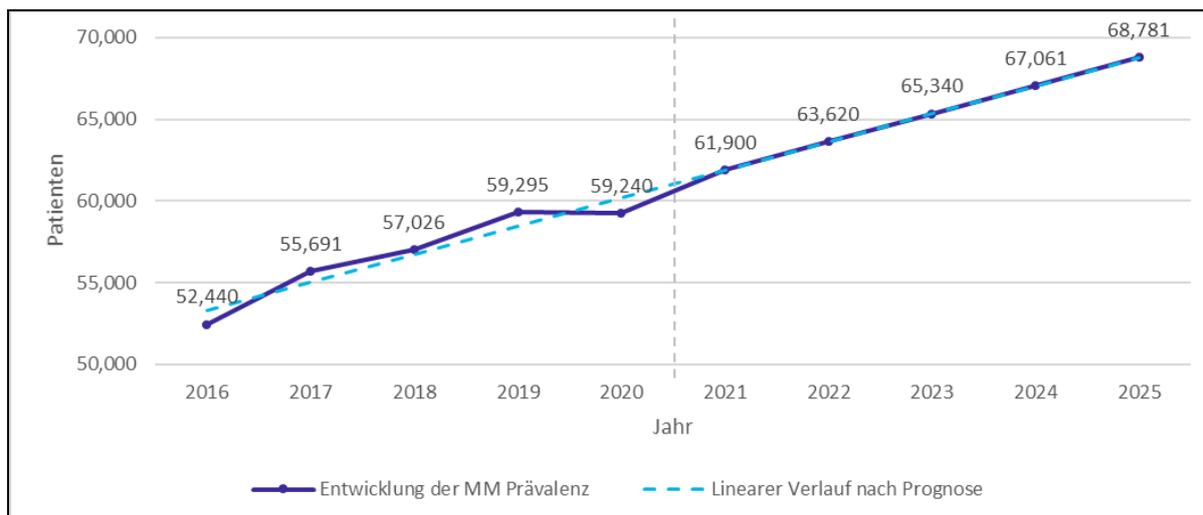


Abbildung 3-1: Graphische Darstellung der Prognose der 1-Jahres-Prävalenz des MM in der deutschen Gesamtbevölkerung

Berechnung der 5-Jahresprognose zur Inzidenz des MM in Deutschland

In der InGef-Forschungsdatenbank wurde eine über die betrachteten Jahre hinweg fluktuierende Inzidenz des MM identifiziert, welche durch lineare Fortschreibung in einer konstanten Entwicklung mit leichter Abnahme resultiert. Für das Jahr 2025 wird folglich eine Inzidenz des MM von 9.450 Patienten (11,33 Patienten je 100.000 Einwohner) prognostiziert.

In der nachfolgenden Tabelle 3-15 und Abbildung 3-2 sind die aus der GKV-Routinedatenanalyse ermittelten Prognosen für die Entwicklung des MM in Deutschland dargestellt.

Tabelle 3-15: Prognose der 1-Jahres-Inzidenz des MM in der deutschen Gesamtbevölkerung

Jahr	Hochgerechnete Patientenzahl (N)	Anteil Patienten je 100.000 Einwohner
2016	9.576	11,60
2017	10.537	12,73
2018	9.454	11,39
2019	10.719	12,89
2020	9.170	11,03
2021	9.702 ^a	11,63 ^a
2022	9.639 ^a	11,53 ^a
2023	9.576 ^a	11,43 ^a
2024	9.513 ^a	11,33 ^a
2025	9.450 ^a	11,23 ^a

Quelle: (84)
a: Linear extrapoliert
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

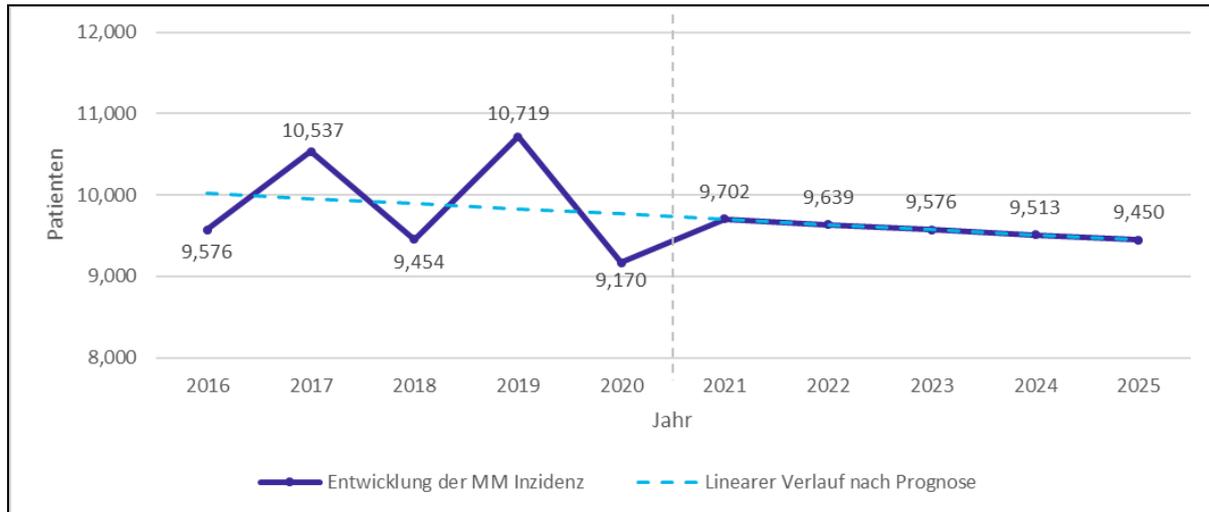


Abbildung 3-2: Graphische Darstellung der Prognose der 1-Jahres-Inzidenz des MM in der deutschen Gesamtbevölkerung

Angaben zur Unsicherheit der 5-Jahresprognose der Prävalenz und Inzidenz der MM in Deutschland

Die Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz des MM in Deutschland wurde mit Hilfe linearer Regression berechnet und basiert auf den historischen Werten von Patientenzahlen, welche durch die Analyse der InGef-Forschungsdatenbank identifiziert wurden. Es konnte beobachtet werden, dass die Prävalenz bis zum Jahr 2019 stetig anstieg und ab dem Jahr 2020 wieder leicht abnimmt. Für die Inzidenz wies das Jahr 2020 die niedrigste Inzidenz auf. Es ist möglich, dass beide Beobachtungen eine Folge der COVID-19-Pandemie sind, da Patienten in dieser Zeit tendenziell seltener bzw. zögerlicher ärztliche Konsultationen in Anspruch genommen haben.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: 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)
Melflufen (Pepaxti®) in Kombination mit Dexamethason	2.570 (2.106 – 3.105)	2.264 (1.856 – 2.736)
Quelle: (84) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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.

Zielpopulation von Melflufen in Kombination mit Dexamethason

Die Zielpopulation von Melflufen in Kombination mit Dexamethason umfasst alle erwachsenen Patienten mit MM, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem anti-CD38-mAK refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer SZT sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens drei Jahre betragen.

Im Zuge der Kassendatenanalyse mit der InGef-Forschungsdatenbank wurde auch die Zielpopulation von Melflufen in Kombination mit Dexamethason für das aktuellste verfügbare Jahr 2020 in der Datenbank bestimmt. Die Zielpopulation im Jahr 2020 wurde durch die folgenden Auswahlsschritte in der Analysestichprobe ermittelt (84):

1. In einem ersten Schritt wurden alle Patienten in der InGef-Forschungsdatenbank, die zwischen dem 01.01.2015 und dem 31.12.2020 kontinuierlich beobachtbar waren, ermittelt. Eingeschlossen wurden hierbei zudem Patienten, die in diesem Zeitraum geboren wurden oder im Jahr 2020 verstorben sind. Diese Patientenstichprobe diente als zugrundeliegende Analysestichprobe für die folgenden Analyseschritte und umfasste 3.462.380 Patienten.
2. In einem zweiten Schritt wurden alle Patienten mit MM aus der zugrundeliegenden Analysestichprobe gezogen, die im Analysejahr vom 01.01.2020 bis zum 31.12.2020 mindestens einmal im stationären Bereich (primäre oder sekundäre Entlassungsdiagnose) oder in mindestens zwei verschiedenen Quartalen (M2Q-Kriterium) im ambulanten Bereich (verifizierte Diagnose, Zusatzkennzeichen Diagnosesicherheit "G") den folgenden ICD-10-GM Code für MM aufwiesen:

- C90.0- Multiples Myelom.

Zusätzlich mussten in diesem Schritt alle Patienten in jedem vorangegangenen Analysejahr von 2015 bis 2019 mindestens eine ICD-10-GM Diagnose für MM entweder im stationären Sektor (primäre oder sekundäre Entlassungsdiagnose) oder im ambulanten Sektor (verifizierte Diagnose, Zusatzkennzeichen Diagnosesicherheit "G") zeigen. In diesem Schritt wurden 1.121 Patienten mit MM in der Datenbank identifiziert.

3. Aus den Patienten mit MM Diagnose wurde der Anteil an erwachsenen Patienten bestimmt, welche zum 31.12.2020 das 18. Lebensjahr erreicht hatten. Das Alter der Patienten wurde anhand der folgenden Formel ermittelt:

$$2020 - \text{Geburtsjahr} = \text{Alter des Patienten am 31.12.2020}$$

Die Patientenzahl war nach Anwendung dieses Kriteriums mit 1.121 Patienten gleichbleibend zum vorherigen Schritt.

4. Im nächsten Schritt wurden zur Beschreibung der dreifachen Refraktarität alle erwachsenen Patienten mit MM eingeschlossen, die mindestens eine Verschreibung eines PI, mindestens eine Verschreibung eines IMiD und mindestens eine Verschreibung eines anti-CD38-mAK zwischen dem 01.01.2015 und dem 31.12.2020 erhielten. Hierfür wurden ATC-, PZN- und OPS-Codes zur Identifizierung verwendet. In diesem Schritt wurden 146 Patienten ermittelt.
5. Auf Basis der Patienten, die eine dreifache Refraktarität auf die Substanzklassen IMiD, PI und anti-CD38-mAK aufweisen, wurden in einem fünften Schritt jene Patienten bestimmt, welche im Zeitraum vom 01.01.2015 bis zum 31.12.2020 mindestens drei Therapielinien für MM erhalten haben. Da mehrere Wirkstoffe sowohl als Mono- als auch als Kombinationstherapie für die Behandlung von MM ab der Drittlinie zugelassen sind, wurde ein spezifischer Ansatz auf der Grundlage der medizinischen Leitlinien und der Zulassung für die Therapielinien angewendet:

Zur Identifizierung dieser Patienten wurden die unten gelisteten vordefinierten, auf Leitlinien basierenden Therapielinien verwendet, welche eine spezifische Anzahl an vorangegangenen Therapielinien implizieren. Somit wurde angenommen, dass Patienten, die diese Medikamente erhielten, mindestens drei Therapielinien erhalten haben und somit für die Zielpopulation in Frage kommen. Für die Definition als zusammengehörige Therapielinie, mussten die Wirkstoffe einer Kombinationstherapie innerhalb eines 7-Tage-Zeitraums verschrieben worden sein. Für Monotherapien durften innerhalb der sieben Tage keine weiteren Verschreibungen von Medikamenten mit MM-Bezug auftauchen. Die zusätzliche Gabe von Dexamethason zur Symptomkontrolle wurde bei allen Linien angenommen und in den Analysen nicht gesondert geprüft.

Auf Basis der DGHO-Leitlinie sind die Medikamente, die für eine Drittlinientherapie geeignet sind, folgende (1):

- Daratumumab als Monotherapie
- Pomalidomid als Monotherapie
- Elotuzumab mit Pomalidomid als Kombinationstherapie
- Pomalidomid mit Cyclophosphamid als Kombinationstherapie
- Panobinostat mit Bortezomib als Kombinationstherapie

Zusätzlich wurde zur Validierung das Fünftlinientherapeutikum Belantamab-Mafodotin als Monotherapie in die Liste der Medikamente aufgenommen, da alle Patienten, die Belantamab-Mafodotin erhalten haben, auch potentiell für eine Therapie mit Melflufen in Kombination mit Dexamethason in Frage kommen.

Nach Anwendung des fünften Schritts verblieben unverändert 146 Patienten in der Population. Somit haben alle Patienten, die in Schritt 4 identifiziert (Patienten, die dreifach refraktär sind) auch bereits mindestens drei Therapielinien erhalten.

6. In einem letzten Identifizierungsschritt wurde für Patienten mit vorangegangener autologer SZT (identifiziert anhand von OPS Codes) sichergestellt, dass diese innerhalb von drei Jahren (1.095 Tagen) nach dem Datum der beobachtbaren autologen SZT kein Fortschreiten der Erkrankung aufwiesen. Ein Fortschreiten der Krankheit wurde dafür als ein Auftreten erneuter Therapien in Form einer SZT oder Verschreibungen in den Daten definiert, die keine Erhaltungstherapie nach SZT darstellen. Eine erneute SZT musste mindestens sechs Monate nach der vorangegangenen autologen SZT auftreten, um einen Progress der Erkrankung darzustellen. Als mögliche Erhaltungstherapien wurden die Wirkstoffe Bortezomib und Lenalidomid berücksichtigt und für die Identifizierung eines Progresses nach SZT entsprechend außer Acht gelassen.

Nach Anwendung des letzten Analyseschrittes resultierten insgesamt 107 Patienten, die für die Zielpopulation von Melflufen in Kombination mit Dexamethason in der InGef-Forschungsdatenbank in Frage kamen.

Herleitung der Hochrechnung auf die deutsche Bevölkerung und die GKV-Bevölkerung

Die Schritte zur Hochrechnung der Zielpopulation von Melflufen in Kombination mit Dexamethason auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Bevölkerung ist im Folgenden dargelegt. Die zugrundeliegende InGef-Forschungsdatenbank ist bereits an die Alters- und Geschlechtsverteilung der deutschen Bevölkerung gemäß DESTATIS angepasst, sodass keine weiteren Anpassungsschritte notwendig sind.

Die Analysestichprobe der InGef-Forschungsdatenbank, die der Bestimmung der Zielpopulation von Melflufen in Kombination mit Dexamethason für das Jahr 2020 zugrunde lag, betrug 3.462.380 Versicherte. Es wurden in den oben beschriebenen Analyseschritten 107 Patienten für die Zielpopulation von Melflufen in Kombination mit Dexamethason identifiziert. Zum 31.12.2020 lebten laut Statistischem Bundesamt insgesamt 83.155.031 Einwohner in Deutschland (82). Die Formel für die Hochrechnung der Zielpopulation für die deutsche Gesamtbevölkerung lautete wie folgt:

$$\frac{\text{Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2020 in der InGef-Forschungsdatenbank}}{\text{Zugrundeliegende Analysestichprobe in der InGef-Forschungsdatenbank}} * \text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2020}$$

$$= \frac{107}{3.462.380} * 83.155.031 = \mathbf{2.570}$$

Der Anteil der Zielpopulation je 100.000 Einwohner wurde wie folgt berechnet:

$$\frac{\text{Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2020 in der InGef-Forschungsdatenbank}}{\text{Zugrundeliegende Analysestichprobe in der InGef-Forschungsdatenbank}} * 100.000$$

$$= \frac{107}{3.462.380} * 100.000 = \mathbf{3,1}$$

Für das Jahr 2020 lag der Anteil der GKV-Versicherten in Deutschland bei 88,12 % (82, 87). Basierend auf diesem Anteil lautet die Formel für die Hochrechnung der Zielpopulation auf die GKV wie folgt:

$$\text{Patienten der Zielpopulation in der deutschen Bevölkerung} * \frac{\text{Anteil der GKV-versicherten Bevölkerung}}{100}$$

$$= 2.570 \frac{88,12}{100} = \mathbf{2.264}$$

Um die Unsicherheit bei der Hochrechnung zu berücksichtigen, wurde ein KI angegeben. Die Berechnung der Spannweiten erfolgte nach der Clopper-Pearson-Methode. Die Clopper-Pearson-Methode basiert auf einer exakten binomialen Verteilung und gilt als sehr konservativ bezüglich des berechneten KI (85). Das Verfahren bestimmt die untere und obere Grenze zu einem Konfidenzniveau von 95 %. Zur Berechnung wurde folgender Rechenweg angewendet:

$$\text{Untere Grenze: } p_u = \text{BETA.INV} \left(\frac{\alpha}{2}; k; n - k + 1 \right)$$

$$\text{Obere Grenze: } p_u = \text{BETA.INV} \left(1 - \frac{\alpha}{2}; k + 1; n - k \right)$$

mit n = Analysestichprobenumfang der InGef-Forschungsdatenbank, k = Fallzahl und $\alpha = 0,05$.

Angabe zur Unsicherheit der Schätzung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation für Melflufen in Kombination mit Dexamethason

Trotz des hohen Erfassungsgrades von GKV-Abrechnungsdaten und der Aussagekraft der auf die deutsche Bevölkerung angepassten InGef-Forschungsdatenbank unterliegt die Schätzung der Zielpopulation von Melflufen in Kombination mit Dexamethason Unsicherheiten. Zum einen steht für die Identifizierung von relevanten Wirkstoffklassen sowie Therapielinien, welche im Behandlungsverlauf von Patienten auftraten, ein maximaler Zeitraum vom 01.01.2015 bis zum 31.12.2020 zur Verfügung. Da keine Informationen über den Behandlungsplan von Patienten vorliegen, mussten Therapielinien über die zeitliche Nähe von Verschreibungen bestimmt werden, indem Verschreibungen innerhalb von sieben Tagen zu einer Kombinationstherapie zusammengefasst wurden. Für die Identifizierung eines Krankheitsprogress nach autologer SZT wurde die erneute Gabe von MM-bezogenen Therapien, die keine Erhaltungstherapien oder Tandemtransplantation darstellen, als Proxy verwendet.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-17: 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
Melflufen (Pepaxti®) in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit MM, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem anti-CD38-mAK refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer SZT sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens drei Jahre betragen	Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	2.264 (1.856 – 2.736)
Quelle: (84) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht der Zielpopulation. Die Größe der Zielpopulation wurde, wie unter Abschnitt 3.2.4 beschrieben, berechnet. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Melflufen in Kombination mit Dexamethason wurde auf Basis der Ergebnisse der OCEAN-Studie und der HORIZON-Studie bewertet (Modul 4, Abschnitt 4.4).

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.

Zur Erstellung der Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurden für die Beschreibung der Erkrankung bzw. des therapeutischen Bedarfs in einer unsystematischen Freihandsuche relevante Publikationen identifiziert (Suchzeitraum: bis 01.08.2022). Die Beschreibung der Zielpopulation erfolgte auf Basis der Fachinformation von Pepaxti® (69).

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz wurde eine unsystematische Freihandsuche nach öffentlich verfügbaren Angaben durchgeführt (Suchzeitraum: bis 01.08.2022). Da für Deutschland keine öffentlich zugängliche systematische Erfassung vorlag, wurden neue epidemiologische Daten zur Prävalenz und Inzidenz von MM-Patienten und zur Quantifizierung der Zielpopulation von Melflufen in Kombination mit Dexamethason auf Basis einer GKV-Routinedatenanalyse erhoben (84). Die Methodik dieser Analyse wird in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 ausführlich beschrieben.

Für den Abschnitt 3.2.5 waren keine weiteren Angaben notwendig, da die Zielpopulation der Anzahl an Patienten mit nicht-quantifizierbarem Zusatznutzen entspricht.

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. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Multiples Myelom. In: Wörmann B, Driessen C, Einsele H, Goldschmidt H, Gonsilius E, Kortüm M, et al., editors. 2018.
2. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(suppl_4):iv52-iv61.
3. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e. V. und des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (GEKID). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin. 2019.
4. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematological oncology*. 2019;37 Suppl 1:62-5.
5. Castaneda O, Baz R. Multiple Myeloma Genomics - A Concise Review. *Acta Med Acad*. 2019;48(1):57-67.
6. National Cancer Institute (NCI). Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (PDQ®): Health Professional Version 2022 [cited 2022 10.08.2022]. Available from: <https://www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq>.
7. Dimopoulos MA, Orłowski RZ, Facon T, Sonneveld P, Anderson KC, Beksac M, et al. Retrospective matched-pairs analysis of bortezomib plus dexamethasone versus bortezomib monotherapy in relapsed multiple myeloma. *Haematologica*. 2015;100(1):100-6.
8. Jordan K, Proskorovsky I, Lewis P, Ishak J, Payne K, Lordan N, et al. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Support Care Cancer*. 2014;22(2):417-26.
9. Stringer S, Basnayake K, Hutchison C, Cockwell P. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone marrow research*. 2011;2011:493697.
10. Oriol A, Larocca A, Leleu X, Hajek R, Hassoun H, Rodríguez-Otero P, et al. Melflufen for relapsed and refractory multiple myeloma. *Expert opinion on investigational drugs*. 2020;29(10):1069-78.
11. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos M-V, et al. Multiple myeloma. *Nature reviews Disease primers*. 2017;3:17046.

12. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. 2016;91(7):719-34.
13. Gregersen H, Vangsted AJ, Abildgaard N, Andersen NF, Pedersen RS, Frølund UC, et al. The impact of comorbidity on mortality in multiple myeloma: a Danish nationwide population-based study. *Cancer Medicine*. 2017;6(7):1807-16.
14. Chim CS, Kumar SK, Orłowski RZ, Cook G, Richardson PG, Gertz MA, et al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. *Leukemia*. 2018;32(2):252-62.
15. Wickström M, Nygren P, Larsson R, Harmenberg J, Lindberg J, Sjöberg P, et al. Melflufen - a peptidase-potentiated alkylating agent in clinical trials. *Oncotarget*. 2017;8(39):66641-55.
16. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncology*. 2014;15(12):e538-48.
17. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2016;17(8):e328-e46.
18. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom. Leitlinie Kurzversion 1.0. 2022.
19. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(15):3412-20.
20. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(26):2863-9.
21. Rajkumar SV, Harousseau J-L, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011;117(18):4691-5.
22. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*. 2019;33(9):2266-75.
23. Dingli D, Ailawadhi S, Bergsagel PL, Buadi FK, Dispenzieri A, Fonseca R, et al. Therapy for Relapsed Multiple Myeloma: Guidelines From the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(4):578-98.
24. Gandhi UH, Lakshman A, Gahvari Z, McGehee E, Jagosky MH, Gupta R, et al. Natural History of Patients with Multiple Myeloma Refractory to CD38-Targeted Monoclonal Antibody-Based Treatment. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):3233.

25. Kumar SK, Dimopoulos MA, Kastiris E, Terpos E, Nahi H, Goldschmidt H, et al. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia*. 2017;31(11):2443-8.
26. Mikhael J. Treatment Options for Triple-class Refractory Multiple Myeloma. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2020;20(1):1-7.
27. Usmani S, Ahmadi T, Ng Y, Lam A, Desai A, Potluri R, et al. 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*. 2016;21(11):1355-61.
28. Hari P, Romanus D, Luptakova K, Blazer M, Yong C, Raju A, et al. The impact of age and comorbidities on practice patterns and outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in the era of novel therapies. *Journal of geriatric oncology*. 2018;9(2):138-44.
29. Ramsenthaler C, Kane P, Gao W, Siegert RJ, Edmonds PM, Schey SA, et al. Prevalence of symptoms in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *European journal of haematology*. 2016;97(5):416-29.
30. Despiégel N, Touboul C, Flinois A, Saba G, Suzan F, Gonzalez-McQuire S, et al. Health-Related Quality of Life of Patients With Multiple Myeloma Treated in Routine Clinical Practice in France. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2019;19(1):e13-e28.
31. Engelhardt M, Ihorst G, Singh M, Rieth A, Saba G, Pellan M, et al. Real-World Evaluation of Health-Related Quality of Life in Patients With Multiple Myeloma From Germany. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2021;21(2):e160-e75.
32. Hulin C, Hansen T, Heron L, Pughe R, Streetly M, Plate A, et al. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. *Leuk Res*. 2017;59:75-84.
33. Chari A, Mezzi K, Zhu S, Werther W, Felici D, Lyon AR. Incidence and risk of hypertension in patients newly treated for multiple myeloma: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2016;16(1):912.
34. Kistler KD, Kalman J, Sahni G, Murphy B, Werther W, Rajangam K, et al. Incidence and Risk of Cardiac Events in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma Versus Matched Patients Without Multiple Myeloma: An Observational, Retrospective, Cohort Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(2):89-96 e3.
35. Bertolotti P, Bilotti E, Colson K, Curran K, Doss D, Faiman B, et al. Management of side effects of novel therapies for multiple myeloma: consensus statements developed by the International Myeloma Foundation's Nurse Leadership Board. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2008;12(3 Suppl):9-12.
36. Bertolotti P, Pierre A, Rome S, Faiman B. Evidence-Based Guidelines for Preventing and Managing Side Effects of Multiple Myeloma. *Seminars in Oncology Nursing*. 2017;33(3):332-47.

37. Keats JJ, Chesi M, Egan JB, Garbitt VM, Palmer SE, Braggio E, et al. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(5):1067-76.
38. Robak P, Drozd I, Szemraj J, Robak T. Drug resistance in multiple myeloma. *Cancer Treatment Review*. 2018;70:199-208.
39. Krishnan SR, Jaiswal R, Brown RD, Luk F, Bebawy M. Multiple myeloma and persistence of drug resistance in the age of novel drugs (Review). *International Journal of Oncology*. 2016;49(1):33-50.
40. Magrangeas F, Avet-Loiseau H, Gouraud W, Lodé L, Decaux O, Godmer P, et al. Minor clone provides a reservoir for relapse in multiple myeloma. *Leukemia*. 2013;27(2):473-81.
41. Sonneveld P, Broijl A. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2016;101(4):396-406.
42. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Multiple Myeloma, Version 1.2022, August 16, 2021. 2021.
43. Laubach J, Garderet L, Mahindra A, Gahrton G, Caers J, Sezer O, et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2016;30(5):1005-17.
44. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021;32(3):309-22.
45. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation DARZALEX® 1800 mg Injektionslösung (Daratumumab). Stand: Februar 2022. 2022.
46. Cejalvo MJ, La Rubia J. Which therapies will move to the front line for multiple myeloma? Expert review of hematology. 2017;10(5):383-92.
47. Goldschmidt H, Ashcroft J, Szabo Z, Garderet L. Navigating the treatment landscape in multiple myeloma: which combinations to use and when? *Annals of Hematology*. 2019;98(1):1-18.
48. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *The Lancet Oncology*. 2021;22(3):e105-e18.
49. Chaplin F. Updated ESMO Clinical Practice Guidelines. 2017: Multiple Myeloma Hub; 2017. Available from: <https://multiplemyelomahub.com/medical-information/updated-esmo-clinical-practice-guidelines>.
50. Mayo Clinic. Treatment of Relapsed Myeloma – Mayo Consensus (v6). 2020. Available from: https://static1.squarespace.com/static/5b44f08ac258b493a25098a3/t/5ebc6d766a179e3b0e30c8d0/1589407097177/Treatment-of-Relapsed-Myeloma+rev7_May2020.pdf.

51. Goldschmidt HG, C.; Moreau, P.; Chen, A.; Davos, C. Use of Pomalidomide-based Regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in Four European Countries - Findings From PREAMBLE European Hematology Association (EHA) Open Access Library: EHA; 2019 [cited 2022]. Available from: <https://library.ehaweb.org/eha/2019/24th/267022/philippe.moreau.use.of.pomalidomide-based.regimens.in.relapsed.refractory.html>.
52. iOMedico AG. MYRIAM - Myeloma Registry Platform Quarterly Report Database cut: 31.12.2021. 2022.
53. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited. Fachinformation BLENREP 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Belantamab-Mafodotin). Stand: Januar 2022. 2022.
54. Tai Y-T, Anderson KC. Targeting B-cell maturation antigen in multiple myeloma. *Immunotherapy*. 2015;7(11):1187-99.
55. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation ABECMA[®] 260 – 500 × 10⁶ Zellen Infusionsdispersion (Idecabtagen vicleucel). Stand: Juni 2022. 2022.
56. European Medicines Agency (EMA). Abecma: EPAR - Product information. 2021.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss 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). 2022.
58. Janssen-Cilag International NV. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1,0 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion. 2022.
59. European Medicines Agency (EMA). Carvykti: EPAR - Product Information. 2022.
60. European Medicines Agency (EMA). Nexpovio: EPAR - Product information. 2021.
61. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;37(14):1228-63.
62. Dalla Palma B, Marchica V, Catarozzo MT, Giuliani N, Accardi F. Monoclonal and Bispecific Anti-BCMA Antibodies in Multiple Myeloma. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(9).
63. Gagelmann N, Riecken K, Wolschke C, Berger C, Ayuk FA, Fehse B, et al. Development of CAR-T cell therapies for multiple myeloma. *Leukemia*. 2020;34(9):2317-32.
64. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*. 2016;387(10027):1551-60.
65. Fairfield H, Falank C, Avery L, Reagan MR. Multiple myeloma in the marrow: pathogenesis and treatments. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2016;1364(1):32-51.

66. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol.* 2016;175(2):252-64.
67. Parsons JA, Greenspan NR, Baker NA, McKillop C, Hicks LK, Chan O. Treatment preferences of patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a qualitative study. *BMC Cancer.* 2019;19(1):264.
68. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, Nooka AK, Yee AJ, Huff CA, et al. Oral Selinexor-Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine.* 2019;381(8):727-38.
69. Oncopeptides AB. Fachinformation Pepaxti® 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2022. 2022.
70. Gullbo J, Wickstrom M, Tullberg M, Ehrsson H, Lewensohn R, Nygren P, et al. Activity of hydrolytic enzymes in tumour cells is a determinant for anti-tumour efficacy of the melphalan containing prodrug J1. *J Drug Target.* 2003;11(6):355-63.
71. Wickström M, Viktorsson K, Lundholm L, Aesoy R, Nygren H, Sooman L, et al. The alkylating prodrug J1 can be activated by aminopeptidase N, leading to a possible target directed release of melphalan. *Biochemical pharmacology.* 2010;79(9):1281-90.
72. Moore HE, Davenport EL, Smith EM, Muralikrishnan S, Dunlop AS, Walker BA, et al. Aminopeptidase inhibition as a targeted treatment strategy in myeloma. *Mol Cancer Ther.* 2009;8(4):762-70.
73. Hitzerd SM, Verbrugge SE, Ossenkoppele G, Jansen G, Peters GJ. Positioning of aminopeptidase inhibitors in next generation cancer therapy. *Amino Acids.* 2014;46(4):793-808.
74. Chauhan D, Ray A, Viktorsson K, Spira J, Paba-Prada C, Munshi N, et al. In vitro and in vivo antitumor activity of a novel alkylating agent, melphalan-flufenamide, against multiple myeloma cells. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2013;19(11):3019-31.
75. Oncopeptides AB. Response to Major Objections – NAS Status, EMEA/H/C/005681, Melphalan flufenamide powder for concentrate for solution for infusion. 2022.
76. Oncopeptides AB. Clinical Study Report. OP-106 HORIZON TRIAL. A Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Melflufen in Combination with Dexamethasone in Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma who are Refractory to Pomalidomide and/or an anti-CD38 Monoclonal Antibody. 2020.
77. Oncopeptides AB. Nachberechnungen zu Melflufen (Studie HORIZON). 2022.
78. Oncopeptides AB. Clinical Study Report. OP-103 OCEAN TRIAL. A Randomized, Controlled, Open-Label, Phase 3 Study of Melflufen/Dexamethasone Compared with Pomalidomide for Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma who are Refractory to Lenalidomide. 2021.
79. Oncopeptides AB. Nachberechnungen zu Melflufen (Studie OCEAN). 2022.
80. Oncopeptides AB. Nachberechnungen zu Melflufen (Studie HORIZON - PRO). 2022.

81. Ludwig M, Enders D, Basedow F, Walker J, Jacob J. Sampling strategy, characteristics and representativeness of the InGef research database. *Public Health*. 2022;206:57-62.
82. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 (Stand: 06/2022). 2021.
83. Bundesministerium für Gesundheit. Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2008 bis 2021. Kennzahlen und Faustformeln (Stand: 06/2022). 2022.
84. Xcenda GmbH. Incidence and Prevalence of Patients with Multiple Myeloma and the Target Population of Melphalan Flufenamide in Germany. 2022.
85. Dunnigan K. Confidence Interval Calculation for Binomial Proportions. 2008.
86. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e. V. und des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (GEKID). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin. 2021.
87. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2020. (Stand: 03/2021). 2021.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)

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 3-25 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 Tabellen 3-18 bis 3-25 nicht zu veranschlagen; sie sind im sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr ^a (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Melflufen in Kombination mit Dexamethason				
Melflufen (Pepaxti [®])	Erwachsene Patienten mit MM, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem anti-CD38-mAK refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer SZT sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens drei Jahre betragen.	28-Tage-Zyklus <ul style="list-style-type: none"> • Patienten > 60 kg: 40 mg (i. v.) an Tag 1 • Patienten ≤ 60 kg: 30 mg (i. v.) an Tag 1 	13	1
Dexamethason (Dexamethason TAD [®])		28-Tage-Zyklus <ul style="list-style-type: none"> • Patienten < 75 Jahre: 40 mg (p. o.) an Tag 1, 8, 15, 22 • Patienten ≥ 75 Jahre: 20 mg (p. o.) an Tag 1, 8, 15, 22 	13	4
zVT				
Nicht zutreffend ^b				
<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>Quelle: (1, 2)</p> <p>a: Angegeben ist die maximale Anzahl von 28-Tage-Zyklen pro Jahr. Für die Versorgungsrealität wird auf Basis der Studiendaten jedoch eine Anzahl von fünf Behandlungen pro Patient pro Jahr erwartet.</p> <p>b: Die zVT ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes. Daher wurde keine Kostenberechnung durchgeführt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Population entspricht der Zulassungspopulation gemäß der Fachinformation von Pepaxti®. Der Behandlungsmodus von Melflufen in Kombination mit Dexamethason wurde der Fachinformation von Pepaxti® entnommen (1). Die Behandlung mit Melflufen in Kombination mit Dexamethason erfolgt demnach in 28-Tage-Zyklen. Die Patienten erhalten an Tag 1 eines Behandlungszyklus eine Infusion mit Melflufen, welche über einen Zeitraum von 30 min verabreicht wird. Die empfohlene Dosierung für Patienten > 60 kg beträgt 40 mg Melflufen. Für Patienten ≤ 60 kg wird eine Dosis von 30 mg Melflufen empfohlen. An den Tagen 1, 8, 15 und 22 nehmen die Patienten eine orale Dexamethason-Dosis ein. Die empfohlene Dosierung für Patienten < 75 Jahre beträgt 40 mg Dexamethason. Patienten ≥ 75 Jahre erhalten eine reduzierte Dosis von 20 mg Dexamethason.

Theoretisch können innerhalb eines Jahres (365 Tage) maximal 13 Behandlungen (28-Tage-Zyklen) verabreicht werden. Auf Basis der Studiendaten wird in der Versorgungsrealität jedoch eine deutlich geringere Anzahl an Behandlungen pro Patient erwartet. In der OCEAN-Studie betrug diese im Median sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Zielpopulation fünf Behandlungen (3, 4).

Die Anzahl der Behandlungstage pro Behandlung beträgt für Melflufen einen Tag und für Dexamethason vier Tage.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-18). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr ^a (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Melflufen in Kombination mit Dexamethason			
Melflufen (Pepaxti [®])	Erwachsene Patienten mit MM, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem anti-CD38-mAK refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer SZT sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens drei Jahre betragen.	28-Tage-Zyklus <ul style="list-style-type: none"> • Patienten > 60 kg: 40 mg (i. v.) an Tag 1 • Patienten ≤ 60 kg: 30 mg (i. v.) an Tag 1 	13
Dexamethason (Dexamethason TAD [®])		28-Tage-Zyklus <ul style="list-style-type: none"> • Patienten < 75 Jahre: 40 mg (p. o.) an Tag 1, 8, 15, 22 • Patienten ≥ 75 Jahre: 20 mg (p. o.) an Tag 1, 8, 15, 22 	52
zVT			
Nicht zutreffend ^d			
<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>Quelle: (1, 2)</p> <p>a: Angegeben sind die Behandlungstage bei 13 Behandlungen pro Jahr. In der Versorgungsrealität erwartet werden pro Jahr fünf Behandlungstage für Melflufen und 20 Behandlungstage für Dexamethason.</p> <p>b: Die zVT ist patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes. Daher wurde keine Kostenberechnung durchgeführt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Unter der Annahme von maximal 13 möglichen Behandlungen pro Jahr ergeben sich theoretisch 13 Behandlungstage mit Melflufen und 52 Behandlungstage mit Dexamethason pro Patient pro Jahr. Auf Basis der Studiendaten werden jedoch in der Versorgungsrealität fünf Behandlungen pro Jahr erwartet und damit für Melflufen fünf Behandlungstage und für Dexamethason 20 Behandlungstage pro Patient pro Jahr.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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 3-20: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr ^a (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) ^a (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen AWG international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Melflufen in Kombination mit Dexamethason				
Melflufen (Pepaxti [®])	Erwachsene Patienten mit MM, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem anti-CD38-mAK refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer SZT sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens drei Jahre betragen.	13	Patienten > 60 kg: 40,00 mg	520,00 mg (\cong 26 Durchstechflaschen)
			Patienten \leq 60 kg: 30,00 mg	390,00 mg (\cong 26 Durchstechflaschen ^b)
Dexamethason (Dexamethason TAD [®])		52	Patienten < 75 Jahre: 40,00 mg	2.080,00 mg (\cong 1,04 Packungen)
			Patienten \geq 75 Jahre: 20,00 mg	1.040,00 mg (\cong 1,04 Packungen)
zVT				
Nicht zutreffend ^c				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr ^a (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) ^a (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen AWG international gebräuchlichen Maßes)
<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>Quelle: (1, 2)</p> <p>a: Angegeben ist der Jahresverbrauch bei 13 Behandlungen pro Jahr. In der Versorgungsrealität erwartet wird ein reeller Jahresverbrauch von 200 mg Melflufen (\cong 10 Durchstechflaschen Pepaxti[®]) bei Patienten > 60 kg und 150 mg Melflufen (\cong 10 Durchstechflaschen Pepaxti[®]) bei Patienten \leq 60 kg bzw. 800 mg Dexamethason (\cong 0,4 Packungen Dexamethason TAD[®] 40 mg) bei Patienten < 75 Jahre und 400 mg Dexamethason (\cong 0,4 Packungen Dexamethason TAD[®] 20 mg) bei Patienten \geq 75 Jahre.</p> <p>b: Pepaxti[®] ist in Durchstechflaschen mit 20 mg Wirkstoff pro Durchstechflasche erhältlich. Da gemäß Fachinformation angebrochene Durchstechflaschen nicht länger als 30 min verwendet werden dürfen und der Rest verworfen werden muss, sind bei 13 Behandlungen und einen Jahresverbrauch von 390,00 mg 26 Durchstechflaschen notwendig (inkl. Verwurf).</p> <p>c: Die zVT ist patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes. Daher wurde keine Kostenberechnung durchgeführt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 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).

Unter der theoretischen Annahme von maximal 13 möglichen Behandlungen pro Jahr ergibt sich bei Patienten > 60 kg ein Jahresverbrauch von 520 mg Melflufen pro Patient. Da Pepaxti[®] in Durchstechflaschen mit 20 mg Wirkstoff erhältlich ist, entspricht dies einem theoretischen Verbrauch von 26 Durchstechflaschen pro Patient pro Jahr. Bei Patienten \leq 60 kg beträgt dieser 390 mg Melflufen. Da eine bereits angebrochene Durchstechflasche gemäß Fachinformation nicht länger als 30 Minuten verwendet werden darf, muss der in der Durchstechflasche verbleibende Rest des Arzneimittels verworfen werden, sodass der Verbrauch von 390 mg Melflufen 26 Durchstechflaschen erfordert. Der theoretische Jahresverbrauch von Dexamethason beträgt bei Patienten < 75 Jahre 2.080,00 mg pro Patient, was 1,04 Packungen Dexamethason (mit 50 Tabletten à 40 mg) entspricht. Bei Patienten \geq 75 Jahre beträgt der theoretische Jahresverbrauch 1.040,00 mg Dexamethason. Dies entspricht einem Verbrauch von 1,04 Packungen Dexamethason (mit 50 Tabletten à 20 mg) pro Jahr.

Auf Basis von fünf Behandlungszyklen in der Versorgungsrealität wird ein reeller Jahresverbrauch von 200 mg Melflufen (\cong 10 Durchstechflaschen Pepaxti[®]) bei Patienten > 60 kg und 150 mg Melflufen (\cong 10 Durchstechflaschen Pepaxti[®]) bei Patienten ≤ 60 kg bzw. 800 mg Dexamethason (\cong 0,4 Packungen Dexamethason TAD[®] 40 mg) bei Patienten < 75 Jahre und 400 mg Dexamethason (\cong 0,4 Packungen Dexamethason TAD[®] 20 mg) bei Patienten ≥ 75 Jahre erwartet.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT

Geben Sie in Tabelle 3-21 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 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Melflufen in Kombination mit Dexamethason		
Melflufen (Pepaxti®)	6.737,68 € eine Durchstechflasche à 20 mg	6.354,41 € [1,77 € ^a ; 381,50 € ^b]
Dexamethason (Dexamethason TAD®)	188,00 € 50 Tabletten à 40 mg ^c	186,23 € [1,77 € ^a]
	118,85 € 50 Tabletten à 20 mg ^d	117,08 € [1,77 € ^a]
zVT		
Nicht zutreffend ^e		
Quelle: (5-7) a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 € pro Packung). b: Herstellerabschlag nach § 130a SGB V (381,50 € pro Packung). c: Für Patienten < 75 Jahre. d: Für Patienten ≥ 75 Jahre. e: Die zVT ist patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes. Daher wurde keine Kostenberechnung durchgeführt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Melflufen (Pepaxti[®]) ist als Einzelpackung (eine Durchstechflasche mit 20 mg Wirkstoff) im Handel. Die nachfolgenden Kalkulationen basieren auf dieser Packungsgröße. Zur Berechnung der GKV-Kosten für eine Packung Melflufen wird der Apothekenabgabepreis von 6.737,68 € pro Packung herangezogen. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte von 381,50 € (Herstellerabschlag nach § 130a SGB V) und 1,77 € (Apothekenrabatt nach § 130 SGB V) ergeben sich Kosten in Höhe von (i. H. v.) 6.354,41 € pro Packung für die GKV (5).

Dexamethason ist in diversen Dosierungen und Packungsgrößen im Handel. Für die Berechnung der GKV-Kosten werden die wirtschaftlichen Packungsgrößen betrachtet und jene Tabletten berücksichtigt, die in ihrer Dosis zur erforderlichen Dosierung für die jeweilige Patientenpopulation passen. Für Patienten < 75 Jahre ist dies die Packung Dexamethason TAD[®] in einer Dosierung von 40 mg und für Patienten ≥ 75 Jahre die Packung Dexamethason TAD[®] in einer Dosierung von 20 mg mit jeweils 50 Tabletten.

Der Apothekenabgabepreis für eine Packung Dexamethason TAD[®] in einer Dosierung von 40 mg beträgt dabei 188,00 € pro Packung. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte von 1,77 € (Apothekenrabatt nach § 130 SGB V) ergeben sich Kosten i. H. v. 186,23 € pro Packung für die GKV (7). Der Apothekenabgabepreis für eine Packung Dexamethason TAD[®] in einer Dosierung von 20 mg beträgt dabei 118,85 € pro Packung. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte von 1,77 € (Apothekenrabatt nach § 130 SGB V) ergeben sich Kosten i. H. v. 117,08 € pro Packung für die GKV (6).

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 3-22 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 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	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 ^b
Zu bewertendes Arzneimittel				
Melflufen in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit MM, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem anti-CD38-mAK refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer SZT sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens drei Jahre betragen.	Infusion i. v., Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	1	13
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung ^a	1	13
zVT				
Nicht zutreffend ^c				
Quelle: (1, 2, 8, 9)				
a: Hierbei handelt es sich um sonstige GKV-Leistungen laut Hilfstaxe.				
b: Angegeben ist die Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei 13 Behandlungen pro Jahr. In der Versorgungsrealität erwartet werden jedoch fünf Behandlungen pro Jahr und die jeweils damit einhergehenden zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.				
c: Die zVT ist patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes. Daher wurde keine Kostenberechnung durchgeführt.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Fachinformation Pepaxti® (1) entnommen und gemäß der nach dem aktuellen EBM (9) bzw. der Hilfstaxe (8) abzurechnenden Leistungen bezeichnet. Melflufen ist ein Peptid-gebundenes Zytostatikum, welches über eine Dauer von 30 min i. v. verabreicht wird, sodass zusätzliche GKV-Leistungen gemäß der EBM-Ziffer 02100 („Infusion intravenös, Dauer mindestens 10 Minuten“) anfallen. Die aseptische Herstellung der zytostatikahaltigen Melflufen-Lösung ist gemäß den Angaben der Anlage 3 der Hilfstaxe als „Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen“ abzurechnen. Pro Behandlung fällt für die Herstellung und die Verabreichung der Infusion jeweils eine zusätzliche GKV-Leistung an. Folglich werden zur Berechnung der Jahrestherapiekosten unter der Annahme von maximal 13 möglichen Behandlungen (28-Tage-Zyklen) innerhalb eines Jahres, jeweils 13 zusätzliche GKV-Leistungen angesetzt. In der Versorgungsrealität werden jedoch fünf Behandlungen pro Jahr erwartet und somit fünf Mal die damit einhergehenden zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-22 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 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Melflufen in Kombination mit Dexamethason	
Infusion i. v., Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	7,55 €
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung ^a	81,00 €
zVT	
Nicht zutreffend ^b	
Quelle: (1, 8, 9)	
a: Hierbei handelt es sich um sonstige GKV-Leistungen laut Hilfstaxe.	
b: Die zVT ist patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes. Daher wurde keine Kostenberechnung durchgeführt.	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der Fachinformation von Pepaxti[®] entnommen. Die entsprechenden Kosten wurden dem EBM-Katalog 2. Quartal 2022 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand: 04.07.2022) und der Hilfstaxe entnommen (1, 8, 9).

Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-22 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-23 (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 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Melflufen in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit MM, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem anti-CD38-mAK refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer SZT sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens drei Jahre betragen.	Infusion i. v., Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	98,15 € ^b
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung ^a	1.053,00 € ^b
zVT			
Nicht zutreffend ^b			
<p>Quelle: (1, 2, 8, 9)</p> <p>a: Hierbei handelt es sich um sonstige GKV-Leistungen laut Hilfstaxe.</p> <p>b: Angegeben sind die Zusatzkosten bei 13 Behandlungen pro Jahr. In der Versorgungsrealität erwartet werden fünf Behandlungen pro Jahr und damit reelle jährliche Zusatzkosten i. H. v. 37,75 € für die Infusion und i. H. v 405,00 € für die Herstellung der parenteralen Zubereitung pro Patient.</p> <p>c: Die zVT ist patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes. Daher wurde keine Kostenberechnung durchgeführt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Aus den Kosten von 7,55 € je i. v. Infusion (Dauer mindestens 10 min, EBM-Ziffer 02100) ergeben sich bei 13 theoretischen Behandlungen pro Jahr Zusatzkosten i. H. v. 98,15 €. Die Herstellung der zytostatikahaltigen parenteralen Infusion beträgt gemäß Hilfstaxe (Anlage 3) je 81,00 €, woraus sich Zusatzkosten i. H. v. 1.053,00 € ergeben. In der Summe betragen die theoretischen jährlichen Zusatzkosten durch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient 1.151,15 €.

Da auf Basis der Studiendaten in der Versorgungsrealität jedoch fünf Behandlungen pro Jahr erwartet werden, ist von reellen jährlichen Zusatzkosten i. H. v. 37,75 € für die Infusion und i. H. v 405,00 € für die Herstellung der parenteralen Zubereitung pro Patient auszugehen. Dies beträgt in der Summe 442,75 €.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-25 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.

Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	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					
Theoretische Jahrestherapiekosten (bei 13 Behandlungen pro Jahr)					
Melflufen in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit MM, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem anti-CD38-mAK refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer SZT sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens drei Jahre betragen.	Patienten < 75 Jahre ^b : 165.408,34 €	98,15 €	1.053,00 €	166.559,49 €
		Patienten ≥ 75 Jahre ^b : 165.336,42 €			166.487,57 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	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
In der Versorgungsrealität erwartete Jahrestherapiekosten (bei fünf Behandlungen pro Jahr)					
Melflufen in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit MM, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem anti-CD38-mAK refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer SZT sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens drei Jahre betragen.	Patienten < 75 Jahre ^b : 63.618,59 €	37,75 €	405,00 €	64.061,34 €
		Patienten ≥ 75 Jahre ^b : 63.590,93 €			64.033,68 €
zVT					
Nicht zutreffend ^a					
<p>Quelle: (1, 2, 5-9)</p> <p>a: Die zVT ist patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes. Daher wurde keine Kostenberechnung durchgeführt.</p> <p>b: Da der Melflufen-Verbrauch von Patienten > 60 kg und ≤ 60 kg gleichermaßen zwei Durchstechflaschen pro Behandlung beträgt, wird in der Gesamtschau der Jahrestherapiekosten nicht nach Gewichtsklassen unterschieden. Die Altersklassen werden jedoch getrennt dargestellt, da der Dexamethasonverbrauch bei Patienten < 75 Jahren größer ist als bei Patienten ≥ 75 Jahren und daraus höhere Jahrestherapiekosten entstehen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Aus der Summe der Arzneimittelkosten, der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und sowie der Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) ergeben sich, unter der Annahme von 13 Behandlungen pro Jahr, bei Patienten < 75 Jahre theoretische Jahrestherapiekosten i. H. v. 166.559,49 € pro Patient. Für Patienten ≥ 75 Jahre betragen diese 166.487,57 €. Da der Melflufen-Verbrauch von Patienten > 60 kg und ≤ 60 kg gleichermaßen zwei Durchstechflaschen pro Behandlung beträgt, wird in der Gesamtschau der Jahrestherapiekosten nicht nach Gewichtsklassen unterschieden. Die Altersklassen werden jedoch getrennt dargestellt, da der Dexamethason Verbrauch bei Patienten < 75 Jahren größer ist als bei Patienten ≥ 75 Jahren und daraus höhere Jahrestherapiekosten entstehen (Tabelle 3-20 und Tabelle 3-21).

Da auf Basis der Studiendaten in der Versorgungsrealität jedoch fünf Behandlungen pro Patient erwartet werden, ist von realen Jahrestherapiekosten i. H. v. 64.061,34 € bei Patienten < 75 Jahre auszugehen. Bei Patienten ≥ 75 Jahre werden reelle Jahrestherapiekosten i. H. v. 64.033,68 € antizipiert.

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.

Aktuelle Versorgungssituation

Im vorliegenden AWG sind in Deutschland neben dem zu bewertenden Arzneimittel PI (u. a. Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib), IMiD (u. a. Lenalidomid, Pomalidomid), klassische Zytostatika (u. a. Carmustin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Melphalan, Vincristin), monoklonale Antikörper (u. a. Elotuzumab, Isatuximab, Daratumumab, Belantamab-Mafodotin), Histodeacetylaseinhibitoren (Panobinostat), CAR-T-Zell Therapien (Idecabtagen vicleucel, Ciltacabtagene autoleucel), Selinexor und Glucocorticoide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison) ganz oder teilweise zugelassen (10-30). Diese Therapeutika werden i. d. R. in Kombinationstherapien eingesetzt. Eine Auflistung möglicher Kombinationen findet sich in Abschnitt 3.2.2.1. Der Einsatz von Kombinationstherapien in bereits frühen Therapielinien führt dazu, dass die Patienten häufig Resistenzen und Unverträglichkeiten gegenüber den genannten Wirkstoffen aufweisen. Dies schränkt deren Anwendbarkeit im AWG von Melflufen in Kombination mit Dexamethason stark ein. Melflufen in Kombination mit Dexamethason ist in früheren Therapielinien nicht zugelassen, sodass es in späten Therapielinien als neuartige Therapieoption zur Verfügung steht.

Den Standard in der patientenindividuellen Therapie ab der dritten Therapielinie stellen Pomalidomid-basierte Therapien dar, die bei jüngeren Patienten gute, bei älteren Patienten hingegen geringere Aussichten auf einen Therapieerfolg besitzen (31). Im Gegensatz dazu zeigen auch ältere Patienten ein gutes Ansprechen auf Melflufen in Kombination mit Dexamethason, welches den therapeutischen Bedarf in dieser Patientenpopulation entsprechend wirksam adressieren könnte.

Die geschätzte Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Melflufen in Kombination mit Dexamethason wurde in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet und beträgt 2.264 (1.856 – 2.736) Patienten. Grundlegend steht Melflufen in Kombination mit Dexamethason gemäß Zulassung allen Patienten innerhalb der Zielpopulation zur Verfügung. In der Versorgungsrealität ist jedoch zu erwarten, dass nur ein Teil dieser Patienten mit Melflufen in Kombination mit Dexamethason behandelt wird, da mit Idecabtagen vicleucel und Belantamab-Mafodotin zwei weitere Präparate im AWG verfügbar sind (unter Berücksichtigung von Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten) und da voraussichtlich auch Pomalidomid-basierte Therapien weiterhin im Rahmen der patientenindividuellen Therapie eingesetzt werden.

Patienten mit Kontraindikationen

Die Anwendung von Melflufen ist bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation gelisteten sonstigen Bestandteile kontraindiziert. Des Weiteren besteht eine Kontraindikation zur Anwendung von Melflufen während der Stillzeit (1). Da keine Angaben über die Häufigkeit der Kontraindikationen vorliegen, kann keine Schätzung der Anzahl der Patienten mit Kontraindikation in der Zielpopulation getroffen werden. Es wird aber im Allgemeinen davon ausgegangen, dass die Häufigkeit als sehr gering anzusehen ist.

Therapieabbrüche

Es liegen keine Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter der Therapie mit Melflufen in Kombination mit Dexamethason im Versorgungsalltag vor. In der pivotalen Phase II-Studie HORIZON betrug die Therapieabbruchquote 34,5 % (TCR-Population) und in der Phase III-Studie OCEAN 16,7 % (Zielpopulation), womit sich diese im üblichen Bereich für multimorbide Patienten bewegt (4, 32). Daher wird kein relevanter Einfluss auf die Größe der Zielpopulation erwartet. Da die Therapiedauer und/oder die Entscheidung zum Therapieabbruch in späten Therapielinien patientenindividuell ist, werden Therapieabbrüche bei der Einschätzung der Versorgungsanteile nicht berücksichtigt.

Patientenpräferenzen

Die Behandlung mit Melflufen in Kombination mit Dexamethason ist gut verträglich, einfach zu applizieren und wirksam. Sie bietet stark vorbehandelten Patienten mit vielfachrefraktärem MM, deren Therapiemöglichkeiten aufgrund von kumulativer Toxizität und Komorbiditäten bereits weit ausgeschöpft sind, eine wirksame neuartige Therapieoption. Aus diesem Grund ist davon auszugehen ist, dass die Patienten einer Therapie mit Melflufen in Kombination mit Dexamethason gegenüber positiv eingestellt sind.

Es wird daher erwartet, dass die Patientenpräferenzen zu keiner Einschränkung der Größe der Zielpopulation führen. Demzufolge wird die Patientenpräferenz bei der Einschätzung der Versorgungsanteile nicht berücksichtigt.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Die Behandlung mit Melflufen in Kombination mit Dexamethason erfolgt in der Regel ambulant. Hierbei ist davon auszugehen, dass eine ambulante Behandlung mit Melflufen in Kombination mit Dexamethason in onkologischen Arztpraxen durchgeführt wird. Die Applikation (Melflufen i. v., Dexamethason oral) ist leicht durchzuführen und die Melflufen-Infusion ist gut verträglich. Eine stationäre Verabreichung von Melflufen in Kombination mit Dexamethason ist nur dann geplant, wenn der Patient bereits aufgrund anderer Ursache, z. B. einer Infektion, stationär behandelt wird oder sich aufgrund einer Therapieumstellung in stationärer Therapie befindet.

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.

Die Herleitung der Jahrestherapiekosten gemäß Fachinformation gilt für alle Patienten im AWG und damit in der gesamten Zielpopulation gleichermaßen. Wie zuvor betont, ist in der Versorgungsrealität statt von 13 maximal möglichen 28-Tage Zyklen pro Jahr jedoch von einer deutlich geringeren Anzahl von Behandlungen pro Patient auszugehen. In der OCEAN-Studie betrug im Median sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Zielpopulation fünf Zyklen (3, 4).

Die in der Versorgungsrealität erwarteten Jahrestherapiekosten von 64.033,68 € bis 64.061,34 € sind entsprechend deutlich niedriger als die theoretischen Jahrestherapiekosten von 166.487,57 € bis 166.559,49 € (2). Zudem ist aufgrund der Verfügbarkeit weiterer Therapieoptionen nicht davon auszugehen, dass die gesamte Zielpopulation mit Melflufen in Kombination mit Dexamethason behandelt werden wird. Folglich käme eine direkte Übertragung der Jahrestherapiekosten auf die gesamte Zielpopulation einer Überschätzung der realen Kosten für die GKV gleich. Eine umfassende quantitative Einschätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile für Melflufen in Kombination mit Dexamethason ist zum derzeitigen Zeitpunkt 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 Studienstatus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die in Abschnitt 3.3 dargestellte Kostenberechnung basiert auf einer Online-Abfrage zum aktuellen Herstellerabgabepreis und dem AVP von Melflufen und Dexamethason in der Lauer-Taxe[®] (Stand: 29.09.2022) (5-7). Die Angaben zum Behandlungsschema und der Dosierung von Melflufen und Dexamethason wurden aus der Fachinformation von Melflufen (Pepaxti[®]) entnommen (1). Die Berechnungen der Kosten unter Einbezug aller gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte aus der Arzneimittelpreisverordnung wurden in Microsoft Excel durchgeführt und auf zwei Nachkommastellen gerundet (2). Die Berechnung der in der Versorgungsrealität erwarteten Behandlungszyklen und Jahrestherapiekosten basiert auf den Ergebnissen der OCEAN-Studie (3, 4).

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. Oncopeptides AB. Fachinformation Pepaxti® 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2022. 2022.
2. Oncopeptides AB. Kostenberechnung für Melflufen in Kombination mit Dexamethason. 2022.
3. Oncopeptides AB. Clinical Study Report. OP-103 OCEAN TRIAL. A Randomized, Controlled, Open-Label, Phase 3 Study of Melflufen/Dexamethasone Compared with Pomalidomide for Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma who are Refractory to Lenalidomide. 2021.
4. Oncopeptides AB. Nachberechnungen zu Melflufen (Studie OCEAN). 2022.
5. WEBAPO Lauer-Taxe. Eintrag Pepaxti® 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 29.09.2022). 2022.
6. WEBAPO Lauer-Taxe. Eintrag Dexamethason TAD® 20 mg (Stand: 29.09.2022). 2022.
7. WEBAPO Lauer-Taxe. Eintrag Dexamethason TAD® 40 mg (Stand: 29.09.2022). 2022.
8. GKV Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 1. Juni 2021. 2021.
9. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 04.07.2022 2. Quartal 2022) 2022 [cited 2022 01.08.2022]. Available from: https://www.kbv.de/html/arztgruppen_ebm.php#content2398.
10. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan (Cyclophosphamid). Stand: Januar 2015. 2015.
11. ratiopharm GmbH. Fachinformation Melphalan-ratiopharm® 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung (Melphalan). Stand: Juli 2019. 2019.
12. TEVA GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Doxorubicinhydrochlorid). Stand: März 2020. 2020.
13. Baxter Holding B.V. Fachinformation. Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: August 2021). 2021.
14. ratiopharm GmbH. Fachinformation Carmustin-ratiopharm 100 mg Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Carmustin). Stand: November 2021. 2021.
15. TEVA GmbH. Fachinformation Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung (Vincristinsulfat). Stand: Februar 2020. 2020.

16. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited. Fachinformation BLENREP 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Belantamab-Mafodotin). Stand: Januar 2022. 2022.
17. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Bortezomib medac 2,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Bortezomib). Stand: November 2021. 2021.
18. Amgen Europe B.V. Fachinformation Kyprolis[®] 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Carfilzomib). Stand: April 2022. 2022.
19. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation DARZALEX[®] 1800 mg Injektionslösung (Daratumumab). Stand: Februar 2022. 2022.
20. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Empliciti[®] 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Elotuzumab). Stand: Februar 2022. 2022.
21. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation ABECMA[®] 260 – 500 × 10⁶ Zellen Infusionsdispersion (Idecabtagen vicleucel). Stand: Juni 2022. 2022.
22. sanofi-aventis groupe. Fachinformation SARCLISA[®] 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Isatuximab). Stand: Dezember 2021. 2021.
23. Takeda Pharma AS. Fachinformation NINLARO[®] 2,3 mg/3 mg/4 mg Hartkapseln (Ixazomib). Stand: Dezember 2021. 2021.
24. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation REVLIMID[®] Hartkapseln (Lenalidomid). Stand: September 2021. 2021.
25. Secura Bio Limited. Fachinformation Farydak[®] Hartkapseln (Panobinostat). 2021.
26. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation IMNOVID[®] Hartkapseln (Pomalidomid). Stand: Dezember 2021. 2021.
27. Karyopharm Europe GmbH. Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. NEXPOVIO 20 mg Filmtabletten (Selinexor). 0000.
28. TAD Pharma GmbH. Fachinformation Dexamethason TAD 20 mg/ - 40 mg Tabletten. Stand: Januar 2022. 2022.
29. mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation Prednisolon JENAPHARM[®] (Prednisolon). Stand: Oktober 2021. 2021.
30. Merck Healthcare Germany GmbH. Fachinformation Decortin[®] Tabletten (Prednison). Stand: Februar 2022. 2022.
31. Schjesvold FH, Dimopoulos M-A, Delimpasi S, Robak P, Coriu D, Legiec W, et al. Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study. *The Lancet Haematology*. 2022;9(2):e98-e110.
32. Oncopeptides AB. Nachberechnungen zu Melflufen (Studie HORIZON). 2022.

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 folgenden Angaben sind der Fachinformation von Pepaxti[®] entnommen (1) (Stand: 17.08.2022).

Anforderungen an die Diagnostik

Thrombozytopenie

Die Thrombozytenzahl ist bei Behandlungsbeginn, während der Behandlung und nach klinischer Indikation zu überwachen. Die Patienten sind in den ersten beiden Monaten der Behandlung häufiger zu überwachen. Pepaxti[®] darf nicht angewendet werden, wenn die Thrombozytenzahl weniger als $50 \times 10^9/l$ beträgt.

Neutropenie

Die Neutrophilenzahl ist bei Behandlungsbeginn, während der Behandlung und nach klinischer Indikation zu überwachen. Die Patienten sind in den ersten beiden Monaten der Behandlung häufiger zu überwachen. Pepaxti[®] darf nicht angewendet werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl weniger als $1 \times 10^9/l$ beträgt.

Karzinogenität

Die Patienten sind vor und während der Behandlung engmaschig auf das Auftreten von AML und MDS zu überwachen.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung mit Pepaxti[®] muss von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrung in der Behandlung des multiplen Myeloms besitzen.

Pepaxti[®] muss vor der Anwendung von medizinischem Fachpersonal rekonstituiert und verdünnt werden.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Die Haltbarkeit von Pepaxti[®] beträgt in der ungeöffneten Durchstechflasche zwei Jahre.

Pepaxti[®] ist im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C in der Originalverpackung lichtgeschützt zu lagern und darf nicht eingefroren werden.

Pepaxti[®] sollte von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden, um die Sterilität der zubereiteten Lösung zu gewährleisten. Das aufgeschüttelte Pulver wird in 5 %-iger Glucoselösung (beides Raumtemperatur) gelöst. Danach wird es zu einer kalten (2 °C bis 8 °C) 0,9 %-igen Natriumchlorid-Lösung zur Injektion gegeben. Die Herstellung erfolgt in fünf Schritten, die der Fachinformation zu entnehmen sind.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wird die verdünnte Lösung nicht sofort verwendet, kann sie vor der Anwendung bis zu sechs Stunden im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) gelagert werden. Nicht einfrieren. Wurde die verdünnte Lösung gekühlt, sollte sie vor der Anwendung maximal 30 Minuten lang auf Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) gebracht werden. Die verdünnte Infusionslösung kann bis zu 1,5 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt werden (einschließlich Infusionszeit).

Pepaxti[®] ist ein zytotoxisches Arzneimittel, das nur zur einmaligen Anwendung bestimmt ist. Das Verfahren zur sicheren Handhabung und Entsorgung von Stickstofflost-Analoga muss von Angehörigen der Gesundheitsberufe oder medizinischem Personal befolgt werden und muss den aktuellen Empfehlungen für zytotoxische Arzneimittel entsprechen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend der nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderungen an die Behandlungsdauer

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Pepaxti[®] bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortzusetzen.

Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Pepaxti[®] ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen.

Pepaxti[®] sollte als 30-minütige Infusion über einen zentralvenösen Zugang, wie z. B. einen peripher eingeführten zentralen Katheter (PICC) oder einen getunnelten Venenkatheter, verabreicht werden.

Pepaxti[®] muss vor der Anwendung von medizinischem Fachpersonal rekonstituiert und verdünnt werden. Die Infusion der verdünnten Pepaxti[®]-Lösung muss innerhalb von 60 Minuten nach Beginn der ersten Rekonstitution beginnen oder innerhalb von 30 Minuten nach Beginn der ersten Rekonstitution in einem Kühlschrank gelagert werden. Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung befinden sich in Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Pepaxti[®] beträgt 40 mg an Tag 1 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus. Bei Patienten mit einem Körpergewicht bis 60 kg beträgt die empfohlene Anfangsdosis 30 mg an Tag 1 eines jeden 28-tägigen Zyklus. Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortzusetzen (Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg oral an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-tägigen Behandlungszyklus. Für Patienten ab einem Alter von 75 Jahren beträgt die empfohlene Dosis Dexamethason 20 mg. Weitere Informationen zur Anwendung von Dexamethason sind Abschnitt 5.1 der Fachinformation und der entsprechenden Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu entnehmen.

Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

Die Behandlung von Pepaxti[®] muss ausgesetzt werden, wenn die Neutrophilenzahl weniger als $1 \times 10^9/l$ oder die Thrombozytenzahl weniger als $50 \times 10^9/l$ beträgt. Die empfohlene Dosisreduktion bzw. Dosisänderung bei Nebenwirkungen von Pepaxti[®] sind in Tabelle 3-26 und Tabelle 3-27 aufgeführt.

Tabelle 3-26: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen von Pepaxti[®] (Einstufung der Nebenwirkungen gemäß CTCAE Version 5.0)

UE	Schweregrad	Dosisanpassung
Hämatologische Nebenwirkung	Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$ an einem vorgesehenen Pepaxti [®] -Dosiertag	<ul style="list-style-type: none"> Die Behandlung mit Pepaxti[®] ist zu unterbrechen und die Thrombozytenzahl wöchentlich zu überwachen, bis die Thrombozytenzahl mindestens $50 \times 10^9/l$ beträgt. Die Behandlung mit Pepaxti[®] ist auf einer Dosisstufe niedriger wieder aufzunehmen.
	Absolute Neutrophilenzahl $< 1 \times 10^9/l$ an einem vorgesehenen Pepaxti [®] -Dosiertag	<ul style="list-style-type: none"> Die Behandlung mit Pepaxti[®] ist zu unterbrechen und die Neutrophilenzahl wöchentlich zu überwachen, bis die Neutrophilenzahl mindestens $1 \times 10^9/l$ beträgt. Die Behandlung mit Pepaxti[®] ist auf einer Dosisstufe niedriger wieder aufzunehmen.
Nicht-hämatologische Nebenwirkung	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> Eine Unterbrechung der Anwendung von Pepaxti[®] ist so lange in Erwägung zu ziehen, bis mindestens Grad 1 erreicht oder der Ausgangszustand erreicht ist. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Pepaxti[®] auf einer Dosisstufe niedriger kann in Erwägung gezogen werden.
	Grad 3 oder 4	<ul style="list-style-type: none"> Die Behandlung mit Pepaxti[®] ist zu unterbrechen, bis mindestens Grad 1 erreicht oder der Ausgangszustand erreicht ist. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Pepaxti[®] auf einer Dosisstufe niedriger kann in Erwägung gezogen werden.
Quelle: (1) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 3-27: Empfohlene Dosisreduktionsschritte bei Nebenwirkungen von Pepaxti®

Schritt	Empfohlene Dosis	
	Körpergewicht > 60 kg	Körpergewicht ≤ 60 kg
1	30 mg	20 mg
2	20 mg	15 mg
3	15 mg	Bei Patienten, die 15 mg nicht vertragen, ist Pepaxti® dauerhaft abzusetzen.
Nachfolgende	Bei Patienten, die 15 mg nicht vertragen, ist Pepaxti® dauerhaft abzusetzen.	-

Quelle: (1)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sind gastrointestinale Ereignisse wie Übelkeit und Erbrechen sowie hämatologische Ereignisse aufgrund einer Knochenmarkdepression wahrscheinlich. Die Patienten sollten auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden, einschließlich eines wöchentlichen Blutbilds über mindestens vier Wochen, und bei Bedarf sollte eine geeignete unterstützende Behandlung eingeleitet werden, z. B. mit Bluttransfusionen, Antimikrobiotika und/oder hämatopoetischen Wachstumsfaktoren. Es ist kein spezifisches Antidot für Melphalanflufenamid bekannt.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Thrombozytopenie

Pepaxti® kann eine Thrombozytopenie verursachen. Thrombozytopenie (einschließlich einer verminderten Thrombozytenzahl) wurde in klinischen Studien häufig berichtet (Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Da Thrombozytopenie das Risiko für schwerwiegende Blutungsereignisse erhöhen kann, sollten die Patienten angewiesen werden, sich an einen Arzt zu wenden, wenn Anzeichen oder Symptome von Blutungen und Hämatome auftreten.

Die Thrombozytenzahl ist bei Behandlungsbeginn, während der Behandlung und nach klinischer Indikation zu überwachen. Die Patienten sind in den ersten beiden Monaten der Behandlung häufiger zu überwachen. Pepaxti® darf nicht angewendet werden, wenn die Thrombozytenzahl weniger als $50 \times 10^9/l$ beträgt. Die Behandlung mit Pepaxti® sollte so lange ausgesetzt werden, bis die Thrombozytenzahl mindestens $50 \times 10^9/l$ beträgt (ohne kürzliche Transfusionen). Anschließend kann die Behandlung auf einer Dosisstufe niedriger fortgesetzt werden. Dosis und/oder Dosierungsschema sollten auf Grundlage von Blutungsanzeichen und -symptomen angepasst werden (Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Die Behandlung einer

Thrombozytopenie mit Transfusionen und/oder anderen Behandlungen ist je nach klinischer Indikation in Betracht zu ziehen.

Neutropenie

Pepaxti[®] kann eine Neutropenie verursachen. Neutropenie (einschließlich einer verminderten Neutrophilenzahl) wurde in klinischen Studien häufig berichtet (Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Da Neutropenie das Risiko für Infektionen erhöhen kann, sollten die Patienten angewiesen werden, sich an einen Arzt zu wenden, wenn Anzeichen oder Symptome einer Infektion auftreten.

Die Neutrophilenzahl ist bei Behandlungsbeginn, während der Behandlung und nach klinischer Indikation zu überwachen. Die Patienten sind in den ersten beiden Monaten der Behandlung häufiger zu überwachen. Pepaxti[®] darf nicht angewendet werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl weniger als $1 \times 10^9/l$ beträgt. Die Behandlung mit Pepaxti[®] sollte so lange ausgesetzt werden, bis die absolute Neutrophilenzahl mindestens $1 \times 10^9/l$ beträgt. Anschließend kann die Behandlung auf einer Dosisstufe niedriger fortgesetzt werden. Dosis und/oder Dosierungsschema sollten auf Grundlage von Infektionsanzeichen und -symptomen angepasst werden (Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Die Behandlung neutropenischer Patienten mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und/oder prophylaktischen Antimikrobiotika ist je nach klinischer Indikation in Betracht zu ziehen (Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Anämie

Anämie wurde in klinischen Studien häufig berichtet (Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Erythrozytenzahl sollte bei Behandlungsbeginn, während der Behandlung und nach klinischer Indikation überwacht werden. Die Patienten sind in den ersten beiden Monaten der Behandlung häufiger zu überwachen. Die Behandlung einer Anämie mit Transfusionen und/oder Erythropoetin sollte je nach klinischer Indikation in Betracht gezogen werden.

Infektionen

Pepaxti[®] kann Infektionen verursachen, einschließlich Infektionen ≥ 3 . Grades, wie Pneumonie und Infektionen der oberen Atemwege (Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen einer Infektion überwacht werden. Eine Behandlung von Infektionen mit Antimikrobiotika ist nach klinischer Indikation in Betracht zu ziehen.

Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse

Übelkeit und Durchfälle sind sehr häufig, und Erbrechen tritt während der Behandlung mit Pepaxti[®] häufig auf (Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Eine Prophylaxe mit Antiemetika sollte vor und während der Infusion mit Melphalanflufenamid in Betracht gezogen werden (Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Thromboembolische Ereignisse

Venöse thromboembolische Ereignisse wurden bei Patienten beobachtet, die Pepaxti[®] in Kombination mit Dexamethason erhielten (Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten mit

bekanntem Risikofaktoren für Thromboembolien, einschließlich früherer Thrombosen, sollten engmaschig überwacht werden. Eine Entscheidung über die Einleitung prophylaktischer Maßnahmen sollte nach sorgfältiger Beurteilung der bei dem einzelnen Patienten zugrunde liegenden Risikofaktoren getroffen werden, einschließlich des Auftretens einer Thrombozytopenie. Bei Hochrisikopatienten kann eine Thromboseprophylaxe in Betracht gezogen werden.

Mutagenität

Melphalan, ein Metabolit von Melphalanflufenamid, ist bei Tieren mutagen, und bei Patienten, die mit Melphalan behandelt wurden, wurden Chromosomenaberrationen beobachtet.

Karzinogenität

Myelodysplastisches Syndrom (MDS) und akute myeloische Leukämie (AML)

AML und MDS traten bei Patienten mit multiplem Myelom auf, die Pepaxti[®] erhalten haben (Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Erwägung einer Anwendung von Melphalanflufenamid muss das Leukämierisiko gegen den potenziellen therapeutischen Nutzen abgewogen werden. Die Patienten sind vor und während der Behandlung engmaschig auf das Auftreten von AML und MDS zu überwachen.

Sekundäre Primärmalignome (SPM)

Die Anwendung von Alkylanzien wurde mit der Entwicklung eines SPM in Verbindung gebracht, und SPM wurden auch nach Anwendung von Pepaxti[®] berichtet (Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Anwendung des Pepaxti[®]-Metaboliten Melphalan in Kombination mit Lenalidomid und Prednison, und in geringerem Maße in Kombination mit Thalidomid und Prednison, wurde diese mit einem erhöhten Risiko für solide SPM bei älteren Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom in Verbindung gebracht. Melphalanflufenamid ist nicht angezeigt in Kombination mit Lenalidomid oder Thalidomid. Die Patienten sind vor und während der Behandlung engmaschig auf das Auftreten von SPM zu überwachen.

Vorangegangene autologe SZT

Pepaxti[®] wird nicht bei Patienten empfohlen, die innerhalb von 36 Monaten nach einer autologen SZT eine Krankheitsprogression aufwiesen (Abschnitt 4.1 der Fachinformation). Dies basiert auf den Ergebnissen aus der Studie OP-103 (OCEAN), einer randomisierten Phase-III-Studie bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom, die mit 2 bis 4 Therapielinien vorbehandelt wurden und in der letzten Therapielinie Lenalidomid-refraktär waren. Post-hoc-Analysen zeigten, dass mit Melphalanflufenamid/Dexamethason behandelte Patienten, die weniger als 36 Monate nach einer autologen SZT eine Krankheitsprogression aufwiesen, gegenüber dem Kontrollarm mit Pomalidomid/Dexamethason eine geringere Wahrscheinlichkeit des Überlebens hatten, wobei das mediane OS 15,7 Monate ([95%-KI: 11,9; 20,5]; n=101) bzw. 28,7 Monate ([95%-KI: 20,2; 34,1]; n=101) betrug.

Patienten, die zuvor keine autologe SZT hatten oder bei denen die Erkrankung mehr als 36 Monate nach einer autologen SZT fortgeschritten war, zeigten ein medianes OS von 23,6 Monaten ([95%-KI: 18,9; 28,0]; n=145) unter Melphalanflufenamid/Dexamethason im

Vergleich zu 19,8 Monaten ([95-%-KI: 12,6; 26,5]; n=148) im Behandlungsarm unter Pomalidomid/Dexamethason.

Myeloablative Konditionierungstherapie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pepaxti[®] in den für eine Myeloablation erforderlichen Dosen wurden beim Menschen nicht untersucht. Pepaxti[®] sollte nicht zur Konditionierungstherapie vor einer SZT angewendet werden.

Nierenfunktionsstörung

Da bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eine ausgeprägte Knochenmarkdepression vorliegen kann, sind diese Patienten engmaschig zu überwachen. Es liegen keine ausreichenden Daten zu Patienten mit einer eGFR unter 30 ml/min/1,73 m² vor, die eine Dosisempfehlung stützen (Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Attenuierte Lebendimpfstoffe

Bei Patienten, die attenuierte Lebendimpfstoffe erhalten, wurde für den Metaboliten Melphalan ein Risiko für eine schwere Erkrankung mit potenziell tödlichem Ausgang beschrieben. Das Risiko ist bei Patienten, die bereits aufgrund Ihrer Grunderkrankung immungeschwächt sind, erhöht. Sofern möglich, sollte ein inaktivierter oder mRNA-basierter Impfstoff verwendet werden.

Fruchtbarkeit, Schwangerschaft und Laktation

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Wie bei allen zytotoxischen Behandlungen sollten Patientinnen und Patienten, die Melphalanflufenamid anwenden, bis sechs Monate nach Ende der Behandlung wirksame und zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Melphalanflufenamid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit dem Melphalanflufenamid-Metaboliten Melphalan haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Aufgrund der genotoxischen Eigenschaften und der strukturellen Ähnlichkeit von Melphalanflufenamid mit bekannten teratogenen Substanzen ist es möglich, dass Melphalanflufenamid bei Kindern behandelter Patientinnen und Patienten angeborene Fehlbildungen hervorrufen kann. Melphalanflufenamid sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Melphalanflufenamid.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Melphalanflufenamid oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Aufgrund seiner genotoxischen Eigenschaften ist Melphalanflufenamid während der Stillzeit kontraindiziert (Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Fertilität

Es ist zu erwarten, dass Melphalanflufenamid – wie andere Wirkstoffe mit alkylierenden Eigenschaften – die Ovarialfunktion bei prämenopausalen Frauen unterdrückt, was bei einer großen Anzahl von Patientinnen zu Amenorrhoe führt.

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Melphalanflufenamid unerwünschte Wirkungen auf die Spermatogenese haben kann (Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Daher ist es möglich, dass Melphalanflufenamid vorübergehende oder dauerhafte unerwünschte Wirkungen auf die männliche Fertilität verursachen kann.

Vor der Behandlung wird eine Sperma-Kryokonservierung empfohlen.

Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Pepaxti® hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es ist möglich, dass bestimmte Nebenwirkungen von Melphalanflufenamid, wie Schwindel und Übelkeit, diese Fähigkeit beeinträchtigen können.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Melphalanflufenamid durchgeführt. Basierend auf den verfügbaren In-vitro-Daten und klinischen Daten besteht für Melphalanflufenamid ein geringes Risiko für pharmakokinetische oder pharmakodynamische Arzneimittelwechselwirkungen (Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen für die gesamte Patientenpopulation besteht.

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.

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports (PSURs))

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor (2).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen für die gesamte Patientenpopulation besteht.

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.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- Nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur
- Jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf die Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) (2)

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen für die gesamte Patientenpopulation besteht.

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.

Die im RMP aufgeführten Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanzaktivitäten sind in Tabelle 3-28 dargestellt.

Tabelle 3-28: EU-RMP - Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routineaktivitäten zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation liegen unzureichende Daten für eine Dosisempfehlung für Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m² vor zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> keine 	routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> keine zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> Study OP-107 (BRIDGE) Eine Phase II-Studie der Pharmakokinetik von Melphalan während der Therapie mit Melflufen und Dexamethason bei Patienten mit RRMM und verringerter Nierenfunktion. Der ergänzende Studienbericht wird im 2. Quartal 2022 erwartet.
Quelle: (3) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Nicht zutreffend

3.4.5 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.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen, die über die Angaben der Fachinformation bzw. die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und des EU-RMP zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Pepaxti[®] hinausgehen-

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen für die gesamte Patientenpopulation besteht.

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.

Als Informationsquelle für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden die Fachinformation sowie die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Melflufen (Pepaxti[®]) verwendet (1, 2).

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. Oncoceptides AB. Fachinformation Pepaxti® 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2022. 2022.
2. Oncoceptides AB. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Pepaxti® 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: August 2022). 2022.
3. Oncoceptides AB. EU risk management plan for Pepaxti® (melphalan flufenamide). 2022.

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 3-29: 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	Überwachung der Anzahl der Thrombozyten, der Neutrophilen und der Erythrozyten vor und während der Behandlung und bei klinischer Indikation	Die Thrombozytenzahl ist bei Behandlungsbeginn, während der Behandlung und nach klinischer Indikation zu überwachen (Seite 2, Abschnitt 4.4). Die Neutrophilenzahl ist bei Behandlungsbeginn, während der Behandlung und nach klinischer Indikation zu überwachen (Seite 2, Abschnitt 4.4). Die Erythrozytenzahl sollte bei Behandlungsbeginn, während der Behandlung und nach klinischer Indikation überwacht werden (Seite 2, Abschnitt 4.4).	Ja
2	Engmaschige Überwachung auf Anzeichen von Infektionen	Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen einer Infektion überwacht werden (Seite 2, Abschnitt 4.4).	Ja

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)
3	Prophylaxe mit Antiemetika bei Übelkeit und Erbrechen vor und während der Infusion	Eine Prophylaxe mit Antiemetika sollte vor und während der Infusion mit Melphalanflufenamid in Betracht gezogen werden (Seite 2, Abschnitt 4.4).	Nein
4	Engmaschige Überwachung auf thromboembolische Ereignisse von Patienten mit Risikofaktoren für Thromboembolien	Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Thromboembolien, einschließlich früherer Thrombosen, sollten engmaschig überwacht werden (Seite 2, Abschnitt 4.4).	Ja
5	Engmaschige Überwachung der Patienten mit Niereninsuffizienz auf Knochenmarksuppression	Da bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eine ausgeprägte Knochenmarkdepression vorliegen kann, sind diese Patienten engmaschig zu überwachen (Seite 2, Abschnitt 4.4).	Ja
6	Untersuchung auf MDS, AML und SPM vor, während und nach der Behandlung	Die Patienten sind vor und während der Behandlung engmaschig auf das Auftreten von AML und MDS zu überwachen (Seite 2, Abschnitt 4.4). Die Patienten sind vor und während der Behandlung engmaschig auf das Auftreten von SPM zu überwachen (Seite 2, Abschnitt 4.4).	Ja
7	Legen des zentralen Venenzugangs	Pepaxti ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Pepaxti sollte als 30 minütige Infusion über einen zentralvenösen Zugang, wie z. B. einen peripher eingeführten zentralen Katheter (PICC) oder einen getunnelten zentralen Venenkatheter, verabreicht werden (Seite 2, Abschnitt 4.2).	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand: 17. August 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

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

EBM Stand: 2. Quartal 2022 (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.

Nicht zutreffend

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, sodass 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. Oncopeptides AB. Fachinformation Pepaxti® 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2022. 2022.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 04.07.2022 2. Quartal 2022) 2022 [cited 2022 01.08.2022]. Available from: https://www.kbv.de/html/arztgruppen_ebm.php#content2398.