

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selinexor (Nexpovio®)

Stemline Therapeutics B.V.

Modul 3A

*Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen
Patienten, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben*

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

Stand: 28.09.2022

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 4 |
| Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| 3 Modul 3 – allgemeine Informationen | 7 |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 8 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 8 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 10 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 | 11 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 | 12 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 13 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 13 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung | 19 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland | 22 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation..... | 27 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 30 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 | 31 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2..... | 32 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 38 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer..... | 38 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie | 53 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 64 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 72 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten | 97 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen..... | 100 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 | 101 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3..... | 103 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 106 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation | 106 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen | 110 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels..... | 111 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan | 112 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 113 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 | 113 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4..... | 114 |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V | 115 |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... | 116 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: Stadien nach R-ISS mit zugeordneter erwarteter Überlebenszeit..... | 16 |
| Tabelle 3-2: Geschlechtsspezifische Inzidenz des Multiplen Myeloms, Fallzahlen und standardisierte Erkrankungsrate | 24 |
| Tabelle 3-3: Geschlechtsspezifische 5- und 10-Jahresprävalenz des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90) | 25 |
| Tabelle 3-4: Prognose der Inzidenz des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90)..... | 26 |
| Tabelle 3-5: Prognose der Prävalenz des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90)..... | 27 |
| Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 28 |
| Tabelle 3-7: Herleitung der GKV-Zielpopulation von Selinexor für das Jahr 2022..... | 30 |
| Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)..... | 31 |
| Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 39 |
| Tabelle 3-10: Dosierungsschema von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | 46 |
| Tabelle 3-11: Dosierungsschema von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | 49 |
| Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 51 |
| Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 54 |
| Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 64 |
| Tabelle 3-15: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie weiterer Arzneimittel im Anwendungsgebiet..... | 67 |
| Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 73 |
| Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 83 |
| Tabelle 3-18: Kosten pro Anwendung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in der Prä- und Postmedikation | 83 |
| Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) | 89 |
| Tabelle 3-20: Sonstige GKV-Leistung – Kosten pro Anwendung | 94 |
| Tabelle 3-21: Sonstige GKV-Leistungen – Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung..... | 94 |

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)..... 97

Tabelle 3-23: Maßnahmen zu Risikominimierung aus dem EPAR 112

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 115

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 3-1: Krankheitsverlauf des Multiplen Myeloms | 14 |
| Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 2017 – 2018 je 100.000 Einwohner) | 24 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| 5-HT3 | 5-Hydroxytryptamin |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| AVP | Apothekenverkaufspreis |
| CAMDR | Cell-adhesion-mediated Drug Resistance |
| CD | Cluster of differentiation |
| CD38-mAK | Monoklonaler Anti-CD38-Antikörper |
| CYP3A4 | Cytochrom-P450-Isoform 3A4 |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| DSF | Durchstechflasche |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| EHA | European Hematology Association |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| ESMO | European Society for Medical Oncology |
| EU | Europäische Union |
| FB | Festbetrag |
| FT | Filmtablette |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GK | Glukokortikoid |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GOP | Gebührenordnungsposition |
| GR | Glukokortikoid-Rezeptors |
| HBc | Hepatitis-B-core |
| HBs | Hepatitis-B-surface |
| HBV | Hepatitis-B-Virus |
| ICD | International Classification of Diseases |
| IFA | Informationsstelle für Arzneispezialitäten |
| IL-11 | Interleukin-11 |
| IMiD | Immunmodulatorisches Arzneimittel (Immunomodulatory Drug) |
| IMWG | International Myeloma Working Group |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ISS | International Staging System |
| IU | International Unit |
| i. v. | intravenös |
| KOF | Körperoberfläche |
| LDH | Laktatdehydrogenase |
| MAH | Market Authorization Holder |
| MGUS | Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz |
| N | Packungsgrößenkennzeichnung |
| PFS | Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben) |
| PI | Proteasominhibitor |
| PN | Periphere Neuropathie |
| p. o. | peroral (per os) |
| PSUR | Periodic Safety Update Report |
| PTHrP | Parathyroid-Hormon-related Protein |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| R-ISS | Revised International Staging System) |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| SC | subkutan |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMM | Schwelendes Multiples Myelom |
| TAB | Tablette |
| TGF- β | Transformierender Wachstumsfaktor Faktor beta (transforming growth factor beta) |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| XPO1 | Exportin1 |
| ZfKD | Zentrum für Krebsregisterdaten |
| zVT | zweckmäßige Vergleichstherapie |

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Selinexor ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben [1]. In einem Beratungsgespräch gemäß § 7 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 04.11.2021 wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) gemäß 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA für Selinexor wie folgt festgelegt [2]:

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

Die Stemline Therapeutics B.V. folgt der vom G-BA festgelegten zVT, weist aber dennoch darauf hin, dass die Zweifachkombinationen aus Bortezomib mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin, aus Bortezomib mit Dexamethason, aus Carfilzomib mit Dexamethason und insbesondere aus Lenalidomid mit Dexamethason mittlerweile nur eine sehr eingeschränkte Relevanz im deutschen Versorgungsalltag haben. So empfiehlt auch die aktuelle S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie zum Multiplen Myelom, dass Patienten mit einer Vortherapie eine der in der zVT genannten Dreifachkombinationen erhalten sollen [3]. Dass überwiegend Dreifachkombinationen im deutschen Versorgungskontext zum Einsatz kommen, zeigt sich auch anhand von Daten des „TherapieMonitor Multiples Myelom“ vom OncologyInformationService [4].

Es handelt sich hierbei um eine Real-World-Data-Erhebung, die auch vom G-BA und IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) als eine Quelle zu Therapieverläufen anerkannt wird [5, 6]. So lag der Versorgungsanteil im zweiten Halbjahr 2021 für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei 35 % für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei 12 % und für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bei 12 % [4]. Zweifachkombinationen kamen entsprechend seltener zum Einsatz. Mit Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason wurden nur 12 % der Patienten behandelt. Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Prednison (mit oder ohne Cyclophosphamid) kam bei 4 % der Patienten zum Einsatz. Der Anteil von anderen Kombinationen aus Lenalidomid mit oder ohne Bortezomib lag bei 10 %. Anzumerken ist dabei, dass im ersten Halbjahr 2020 noch 17 % der Patienten mit Kombinationen aus Lenalidomid mit oder ohne Bortezomib behandelt wurden, was die abnehmende Relevanz dieser Therapieoptionen zeigt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zVT für Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben, wurde am 04.11.2021 in einem Online-Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2021-B-285) vom G-BA nach § 7 Abs. 1 AM-NutzenV wie folgt festgelegt [2]:

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

oder

- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.

Im vorliegenden Dossier wird der Zusatznutzen von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber der zVT Bortezomib in Kombination mit Dexamethason dargestellt. Somit wird die vom G-BA festgelegte zVT vollständig umgesetzt, wie auch der G-BA bestätigt [2].

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.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Das beschriebene Anwendungsgebiet von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist der Fachinformation von Selinexor zu entnehmen.

Des Weiteren wurde die finale Niederschrift des Beratungsgespräches für die Erstellung des Abschnitts 3.1 verwendet und Daten des „TherapieMonitor Multiples Myelom“ vom OncologyInformationService ergänzend herangezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Stemline Therapeutics B.V. (2021): NEXPOVIO® 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2022 [Zugriff: 10.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-285; Selinexor zur Behandlung des Multiplen Myeloms nach einer Vortherapie - VERTRAULICH.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (2022): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom, Langversion 1.0, Februar 2022, AWMF-Registernummer: 018/035OL [Zugriff: 24.02.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf.
4. OncologyInformationService (2022): Auszug aus dem "TherapieMonitor Multiples Myelom" - VERTRAULICH.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Idecabtagen vicleucel (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien). [Zugriff: 05.08.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5470/2022-06-16_AM-RL-XII_Idecabtagen%20vicleucel_D-779.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): IQWiG-Berichte – Nr. 1320 Idecabtagen vicleucel (multiples Myelom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. [Zugriff: 05.08.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5391/2022-01-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Idecabtagen_vicleucel-D-779.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Beschreibung des Multiplen Myeloms

Entstehung des Multiplen Myeloms

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

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

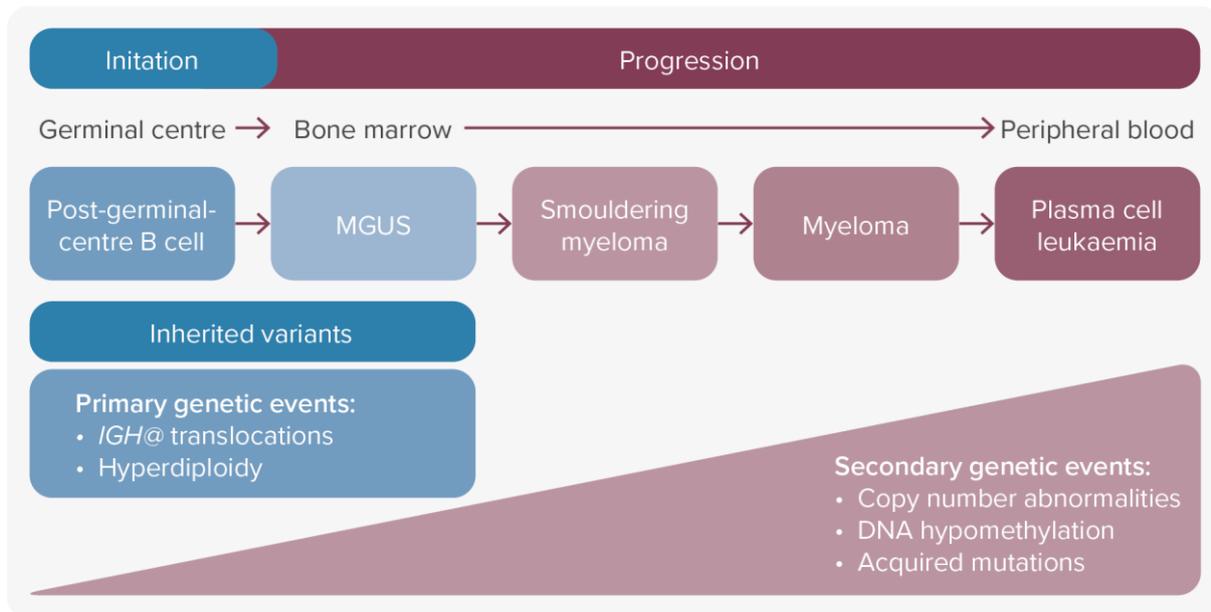


Abbildung 3-1: Krankheitsverlauf des Multiplen Myeloms

modifiziert nach Morgan et al. [10]

Symptome des Multiplen Myeloms

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

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

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

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

Krankheitsverlauf und Stadien des Multiplen Myeloms

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

Die Überlebensprognose der an einem Multiplen Myelom erkrankten Patienten ist von unterschiedlichen Faktoren abhängig: Alter, Gesundheitszustand, Komorbidität, Krankheitsstadium und Therapieansprechen [27]. Männer sind häufiger von der Krankheit betroffen als Frauen. Die meisten Patienten sind älter als 70 (medianes Alter bei Erstdiagnose: Frauen: 74 Jahre; Männer: 72 Jahre) wohingegen unter 45-Jährige kaum betroffen sind [2]. Ein erhöhtes Auftreten der beiden Vorstufen des Multiplen Myeloms, MGUS und SMM, wurde in der Bevölkerung mit afrikanischer Abstammung beobachtet [6].

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

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

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

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

Therapie des Multiplen Myeloms

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

Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms

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

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

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

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

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

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

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

Zweitlinientherapie des Multiplen Myeloms

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

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

Resistenzen gegenüber der Erstlinien- und Zweitlinientherapie

Leider sind Rezidive nach den Therapien oder eine Refraktärität gegenüber bestehenden Therapieoptionen im klinischen Verlauf bei der Behandlung des Multiplen Myeloms sehr häufig [5, 12, 15]. Die Verwendung von Dreifach- und Vierfachkombinationen in der Erstlinientherapie führt dazu, dass in späteren Therapielinien bereits umfangreiche Resistenzen bei der weiteren Behandlung zu berücksichtigen sind [35]. Durch die Vielzahl an Therapieoptionen hat die Zahl an stark vorbehandelten Patienten mit einem Multiplen Myelom, die bereits verschiedenste verfügbare Therapien erhalten haben und darauf refraktär wurden, bzw. ein Rezidiv entwickelten, deutlich zugenommen [17, 18].

Aufgrund des regelhaften Auftretens von Rezidiven oder Refraktärität gegenüber vorherigen Therapien besteht für die Behandlung in der Zweitlinientherapie weiterhin ein großer Bedarf an neuen Therapieoptionen. Die verschiedenen Wirkstoffklassen umfassen bereits mehrere Wirkstoffe, wie beispielsweise die beiden CD38-mAK Daratumumab und Isatuximab. Daratumumab ist bereits zur Anwendung von neu diagnostizierten Patienten mit Multiplem Myelom zugelassen, sodass viele Patienten diesen CD38-mAK schon in der Erstlinie in einer Vierfachkombination mit einem PI und einem IMiD erhalten könnten. Um das Ansprechen der Patienten auf eine wiederholte CD38-mAK-gerichtete Behandlung, z. B. mit Daratumumab, zu verbessern, kann eine dazwischengeschaltete Therapie unter Hinzunahme einer neuen Wirkstoffklasse notwendig sein [36]. Mit Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason steht eine solche Kombinationstherapie mit neuem Wirkmechanismus in der Zweitlinienbehandlung des Multiplen Myeloms nun zur Verfügung.

Der Einsatz von Dreifach- und Vierfachkombinationen bereits in der Erstlinien- und Zweitlinientherapie und der damit einhergehenden Refraktärität verlangt nach individuellen Therapieoptionen je nach Vorbehandlung der Patienten. Denn gerade in den frühen Therapielinien ist es das Ziel, eine möglichst langandauernde Remission zu erreichen, um einen Krankheitsprogress möglichst lange hinauszuzögern [37]. Der Einsatz von Selinexor als Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse mit gänzlich neuem Wirkmechanismus kann in der Zweit- oder Drittlinientherapie die durch Vortherapien vorhandenen Resistenzen umgehen und stellt einen bedeutsamen Beitrag zur Therapielandschaft des Multiplen Myeloms dar.

Charakterisierung der Zielpopulation

Der Zulassung entsprechend umfasst die Zielpopulation von Selinexor erwachsene Patienten, die an einem Multiplen Myelom erkrankt sind und zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben [38].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Derzeitige Therapiesituation des Multiplen Myeloms

Bei der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms werden bereits unterschiedliche Therapieansätze verfolgt, wie der S3-Leitlinie und den Richtlinien zur klinischen Praxis der ESMO und EHA zu entnehmen ist [33, 34]. Durch die unterschiedlichen Kombinationsmöglichkeiten der Substanzklassen in der Erstlinientherapie liegt in dem Anwendungsgebiet von Selinexor ein heterogenes Patientenkollektiv vor, für dessen weitere Therapieoptionen die Verträglichkeit und Wirksamkeit der Erstlinientherapie berücksichtigt werden müssen. In den folgenden Therapielinien kommen Zweifach- oder Dreifachkombinationen zum Einsatz, die sowohl aus Medikamenten der Erstlinientherapie bestehen können als auch neue Wirkstoffe wie Carfilzomib, Elotuzumab, Ixazomib, Isatuximab, Pomalidomid, Panobinostat, Belantamab-Mafodotin oder Idecabtagen Vicleucel beinhalten können [3].

Die meisten Patienten mit einem Multiplem Myelom entwickeln ein Rezidiv

Unabhängig von der Therapie kommt es bei Patienten mit einem Multiplen Myelom in der Regel zu einem Rezidiv. Und mit jedem Rezidiv wird die Zeit der Remission kürzer, sodass in immer kürzeren Abständen neue Therapieoptionen angewandt werden müssen, die letztendlich erschöpft sind [39]. Zudem erschwert die Anwendung von CD38-mAK in der Erstlinientherapie auf Grund von auftretender Refraktärität die Behandlung des Multiplen Myeloms in Folgetherapielinien, sodass Patienten in der Zweitlinientherapie bereits auf verschiedene Therapien nicht mehr ansprechen [17, 40, 41]. Für diese Patienten sind weitere Therapieoptionen essentiell.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Selinexor

Schon im Zuge der Erstlinien- oder Zweitlinientherapie kommt es bei der Behandlung des Multiplen Myeloms zu sukzessiven Rezidiven und Refraktäritäten auf Grund von Resistenzentwicklungen [35]. Die Kombination von Selinexor mit Bortezomib und Dexamethason bietet für Patienten, die ein Rezidiv entwickelt haben oder refraktär auf die vorherige Therapie sind, eine dringend benötigte Therapiealternative mit einem gänzlich neuen Wirkmechanismus.

Dabei kann Selinexor durch die Blockade des Kernexports die Wirkungen der in der Myelom-Therapie verbreiteten Kombinationspartner (PI, IMiD, CD38-mAK, Dexamethason) verstärken oder wiederherstellen [42-46]. Dieses synergistische Wirksamkeitsprofil von Selinexor als erstem von der Europäischen Kommission zugelassenen Vertreter der Kernexport-Inhibitoren ergänzt die verfügbaren Wirkstoffklassen und ist daher eine wertvolle Alternative für Patienten mit mindestens einer vorherigen Therapie. Ebenso kann Selinexor mit seinem neuartigen Wirkmechanismus potentiell als Therapie zwischen zwei verschiedenen Vertretern der gleichen Wirkstoffklasse dienen. So wird beispielsweise vorgeschlagen, nach der Erstlinien-Therapie mit dem CD38-mAK Daratumumab, in der zweiten Linie einen Wirkstoff mit neuartigem Wirkmechanismus zu geben. In der Folgetherapie könnte dann wieder ein CD38-mAK gegeben werden [36]. In ähnlicher Weise kann Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bei einem Rezidiv während der Erstlinien-Standard-Erhaltungstherapie mit dem IMiD Lenalidomid eingesetzt werden. Dieser Wechsel vermeidet so die wiederholte Gabe einer Wirkstoffklasse (hier die IMiD), auf die der Patient nicht mehr angesprochen hat [47]. Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason kann so die immer größer werdende Lücke in der Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, schließen.

Die periphere Neuropathie ist eine schwere Nebenwirkung der Standardtherapie mit Bortezomib

Bortezomib ist eine der Standardtherapien des Multiplen Myeloms. Bortezomib wird z. B. in Kombination mit Dexamethason und Daratumumab oder Dexamethason und Cyclophosphamid eingesetzt [3]. Herkömmliche Bortezomib-haltige Regime mit Zulassung in Deutschland beinhalten die 2 × wöchentliche subkutane (SC) Gabe von 1,3 mg/m² Bortezomib, was häufig zu Nebenwirkungen wie der sensorischen und motorischen Peripheren Neuropathie (PN) führt [48]. Die PN bedingt bei Patienten oft eine Therapieunterbrechung, Dosisreduzierung oder einen Therapieabbruch, was letztendlich die therapeutische Wirksamkeit von Bortezomib beeinträchtigt [49, 50]. Die PN kann lebenslang anhalten und sich negativ auf die Lebensqualität und die Aktivitäten des täglichen Lebens der betroffenen Patienten auswirken [50].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Selinexor

Die Kombination von Selinexor mit Bortezomib stellt mit einer 1 × wöchentlichen Dosierung von 1,3 mg/m² Bortezomib subkutan ein innovatives Dosierungsschema dar. Diese im Vergleich zu den anderen zugelassenen Bortezomib-haltigen Schemata erheblich reduzierte Dosierung führt zu einer merklichen Verringerung der Nebenwirkung einer PN (21,1 % Grad ≥ 2 PN im Selinexor-Schema gegenüber 35,8 % im 2 × wöchentlichen Bortezomib-Schema, siehe Modul 4A). Zusätzlich stellt die 1 × statt 2 × wöchentliche SC-Gabe von Bortezomib im Selinexor-Schema einen für die Patienten relevanten Aspekt dar, da so ein reduzierter Therapieaufwand mit bis zu 37 % weniger Arzt-/Klinikbesuchen erreicht wird. Trotz dieser vorteilhaften Reduzierung der Bortezomib-Dosierungsfrequenz zeigt die Dreifachkombination aus Selinexor, Bortezomib und Dexamethason mit einem medianen PFS (Progression-free Survival, Progressionsfreies Überleben) von 13,24 Monate gegenüber 9,46 Monate für die Bortezomib-Dexamethason-Zweifachkombination eine signifikant erhöhte Wirksamkeit (siehe Modul 4A und [43]).

Die Kombination von Selinexor mit Bortezomib kann darüber hinaus die Sensitivität gegenüber Bortezomib resistenten Myelom-Tumoren wiederherstellen und hat in klinischen Studien synergistische Effekte mit diesem PI gezeigt [42, 51].

Die entarteten Plasmazellen beim Multiplen Myelom sprechen im Therapieverlauf weniger auf Dexamethason an

Glukokortikoide (GK) wie Dexamethason, gelten als fester Bestandteil der verschiedenen Therapielinien zur Behandlung des Multiplen Myeloms. Dexamethason aktiviert den im Zellkern gelegenen Glukokortikoid-Rezeptor (GR), welcher letztendlich zur Apoptose von entarteten Plasmazellen führt. Außerdem hat Dexamethason eine anti-inflammatorische Wirkung und wird daher z. B. in Kombination mit PI oder IMiD eingesetzt [52]. Obwohl Dexamethason einen Hauptbestandteil der Behandlung des Multiplen Myeloms bildet, kommt es beispielsweise durch Langzeitbehandlung zu einem geringeren Ansprechen auf Dexamethason. So führt die verringerte Expression und der verstärkte Kernexport des GR zu einer geringeren Empfindlichkeit der entarteten Plasmazellen auf Dexamethason, was einen Wirksamkeitsverlust der Dexamethason-Behandlung bedingen kann [35].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Selinexor

Der Kernexport des GR wird durch die Inhibierung von XPO1 (Exportin 1) mittels Selinexor verhindert, wodurch erhöhte nukleäre GR-Konzentrationen erreicht werden können. Dies erhält die GK-Signalwege aufrecht und sorgt so für einen synergistischen Effekt von Selinexor mit GK wie Dexamethason, sodass eine Sensitivität gegen GK aufrechterhalten wird [17]. Gleichzeitig konnten wie oben beschrieben auch weitere Synergien und additive Wirkungen von Selinexor in Kombinationen mit PI, wie Bortezomib, IMiD und CD38-mAK gezeigt werden [42-46].

Fazit zur Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Selinexor

Es erfordert neue Therapieformen, um Resistenzen und Refraktäritäten auf Wirkstoffe aus Mehrfachkombination in den frühen Linien in der Myelom-Behandlung zu überwinden. Mit Selinexor ist ab der zweiten Behandlungslinie eine völlig neue Wirkstoffklasse vertreten, die diese Resistenzen umgehen kann. Gleichzeitig kann es eine Therapie darstellen, mit der vom Patienten erworbenen Resistenzen begegnet werden kann sodass in der Folgetherapie beispielsweise wieder CD38-mAK wirksam und effektiv eingesetzt werden können [36].

Der Forschungsfortschritt und die Einführung zahlreicher hochwirksamer Wirkstoffe in den vergangenen Jahrzehnten haben die Lebenserwartung von Myelom-Patienten erheblich verlängert. Neben der Verlängerung der Lebenszeit sind jedoch auch die Optimierung von Verträglichkeit und der Lebensqualität für den Patienten in den Fokus gerückt. Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bietet eine optimierte Verträglichkeit hinsichtlich der Reduktion der Bortezomib-induzierten PN bei gleichzeitig hoher Effektivität. Verstärkt auftretende Nebenwirkungen, wie z. B. gastrointestinale Beschwerden, sind durch antiemetische Prophylaxe und patientenindividuelle Dosisanpassungen gut handhabbar.

Das Therapiefeld des Multiplen Myeloms wurde dank zahlreicher innovativer Substanzen nachhaltig verändert. Die immer noch als unheilbar geltende Erkrankung konnte so chronifizierbar gemacht werden. Dazu ist es wichtig, den Patienten gerade in den frühen Behandlungslinien möglichst effektiv zu behandeln, ihn dabei aber nicht zu sehr zu belasten und in seiner Lebensqualität einzuschränken. Die Kombination von oralem Selinexor mit 1 × wöchentlich subkutan gegebenem Bortezomib und Dexamethason erlaubt eine gut kontrollierbare und patientenfreundliche ambulante Anwendung bei deutlicher Reduzierung der Klinikaufenthalte und Arztbesuche gegenüber herkömmlichen Bortezomib-Kombinationstherapien.

Zusammenfassend stellt Selinexor mit einem gänzlich neuen Wirkmechanismus eine dringend benötigte Erweiterung der Therapiemöglichkeiten für rezidierte und refraktäre Patienten mit einem Multiplen Myelom dar und wird so inzwischen auch in Kombination mit anderen Myelom-Medikamenten (wie Pomalidomid oder Daratumumab) bereits in der aktuellen S3-Leitlinie, sowie in den Guidelines der EHA-ESMO und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (off-label) genannt [33, 34, 53]. Die Kombination von oral angewandtem Selinexor mit Bortezomib und Dexamethason bietet daher für Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Vortherapie erhalten haben und somit mit Wirkstoffen unterschiedlicher Klassen behandelt wurden, eine wirksame Therapieoption. Zudem kann Selinexor als XPO1-Inhibitor durch den neuartigen Wirkmechanismus eine Sensitivität der entarteten Plasmazellen gegenüber verschiedenen Wirkstoffen wiederherstellen und verbessern und so auch den erneuten Einsatz von CD38-mAK ermöglichen. Auch kann durch Selinexor das Risiko für die sonst langfristige und ggf. therapielimitierende Bortezomib-bedingte Nebenwirkung PN reduziert werden. Durch eine patientenindividuelle Dosisreduktion zeigt Selinexor ein gut handhabbares Nebenwirkungsprofil ohne Einschränkungen in der Wirksamkeit und das bei einem reduziertem Therapieaufwand aufgrund seltener Arztbesuche.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Vorbemerkung

Als allgemeine Quellen für die Beschreibung der Prävalenz und der Inzidenz des Multiplen Myeloms in Deutschland werden die Zahlen des Robert Koch-Institutes (RKI) und des Zentrums für Krebsregisterdaten im RKI (ZfKD) herangezogen. Diese Quellen wurden bereits in früheren Nutzenbewertungen in der Indikation Multiples Myelom verwendet und akzeptiert [54-56]. Die Daten in den Datenbanken des RKI und des ZfKD zum Multiplen Myelom beruhen auf dem ICD-10 C90: Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen (ICD: International Classification of Diseases). Der ICD-10 C90 umfasst neben dem Multiplen Myelom (ICD-10 C90.0) auch die Diagnosen der Plasmazellenleukämie (ICD-10 C90.1), des extramedullären Plasmozytoms (ICD-10 C90.2) und des solitären Plasmozytoms (ICD-10 C90.3). Der ICD-10 C90.0 stellt dabei innerhalb der Diagnosegruppe ICD-10 C90 den weitaus größten prozentualen Anteil dar. Das IQWiG geht in der Dossierbewertung zu Elotuzumab von einem Anteil von ca. 97 % aus [54]. Daher werden die Angaben zum ICD-10 C90 für die annäherungsweise Berechnung der Prävalenz und Inzidenz des Multiplen Myeloms verwendet. Für die Berechnungen werden alle erwachsenen Patienten ab einem Alter von 20 Jahren aus den RKI-Daten berücksichtigt.¹ Dies stellt eine sehr gute Annäherung an die Prävalenz und Inzidenz dar.

Inzidenz des Multiplen Myeloms

Aus den Daten des ZfKD im RKI ergibt sich eine Gesamtzahl an Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2018 von 6.343 Patienten, wobei die Anzahl an Neuerkrankungen bei Männern mit 3.535 Fällen deutlich höher lag als die Anzahl bei Frauen (2.808 Fälle) [57]. Die unterschiedliche Verteilung der Erkrankung des Multiplen Myeloms zwischen Männern und Frauen bleibt über die einzelnen Altersgruppen konstant (siehe Abbildung 3-2). Das RKI prognostiziert in seinem Bericht „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ von 2021 einen Anstieg der Fallzahlen für 2022 auf insgesamt 6.500 Fälle [2]. Mit ungefähr 5,5/100.000 bzw. 4/100.000 Einwohnern für Männer und Frauen liegt die altersstandardisierte Erkrankungsrate über die betrachteten Jahre hinweg und für die Prognose im Jahr 2022 in der gleichen Größenordnung [58].

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

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

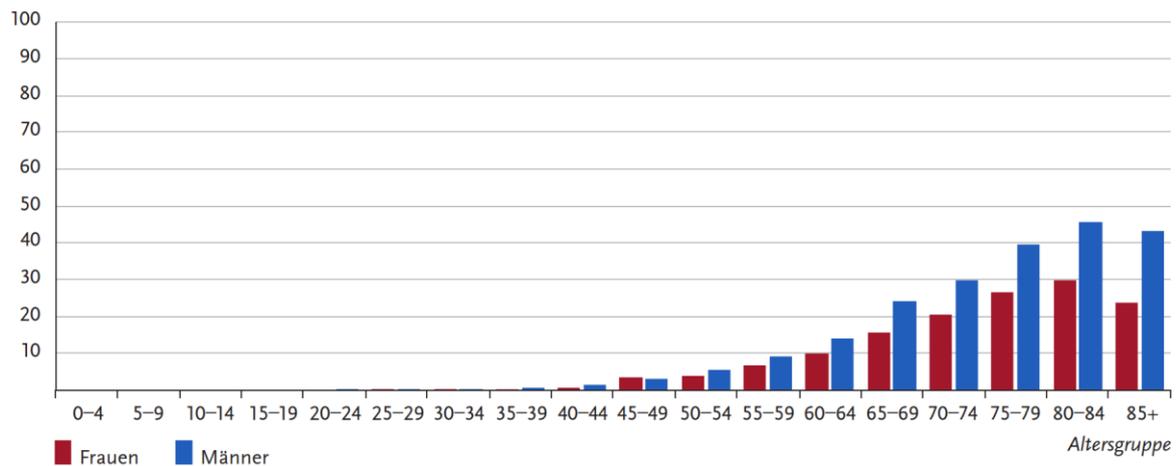


Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 2017 – 2018 je 100.000 Einwohner)

Quelle: [2]

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

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

Inzidenzwerte 2013 - 2017 aus Datenbankabfrage im ZfKD im RKI [57]
^a Altersstandardisiert nach „Europastandard alt“, pro 100.000 Einwohner [58]
^b Krebsarten – Multiples Myelom, RKI [59]
^c Prognose des RKI [2]
 ICD: International Classification of Diseases; RKI: Robert Koch-Institut

Prävalenz des Multiplen Myeloms

Die Prävalenz des Multiplen Myeloms wird vom ZfKD und RKI in 5- bzw. 10-Jahresprävalenzen angegeben. Dabei geben die Jahresprävalenzen die Anzahlen der zu einem bestimmten Zeitpunkt in Deutschland lebenden Personen an, die in den letzten 5 bzw. 10 Jahren am Multiplen Myelom erkrankt sind. Für die 5-Jahresprävalenz werden die Daten der ZfKD-Datenbank von 2013 bis 2018 herangezogen (Tabelle 3-3). Für 2018 liegt die 5-Jahresprävalenz bei 9.477 für Frauen und bei 11.456 für Männer, womit sich die 5-Jahresprävalenz für 2018 auf insgesamt 20.933 Patienten beläuft. Für die 10-Jahresprävalenz werden ebenfalls die Daten der ZfKD-Datenbank aus den Jahren 2013 bis 2018 herangezogen. Für 2018 gibt das ZfKD eine 10-Jahresprävalenz von 14.191 für Frauen und 16.789 für Männer an, das heißt insgesamt 30.980.

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

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

Quellen: Datenbankabfrage RKI [60]
ICD: International Classification of Diseases; RKI: Robert Koch-Institut

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

Inzidenzentwicklung des Multiplen Myeloms

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

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

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

| Jahr | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 |
|--|--|-------|-------|-------|-------|-------|
| Steigerungsrate | Prognose der Inzidenz (untere Grenze)^a | | | | | |
| -1,46 % | 6.500 | 6.405 | 6.312 | 6.220 | 6.130 | 6.041 |
| Steigerungsrate | Prognose der Inzidenz (obere Grenze)^b | | | | | |
| 1,16 % | 6.500 | 6.575 | 6.651 | 6.728 | 6.806 | 6.885 |
| ^a Jährliche Steigerungsrate (2013 – 2018) = $\sqrt[5]{\frac{\text{Inzidenz 2018}}{\text{Inzidenz 2013}}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{6.350}{6.833}} - 1 = 0,98545 - 1 = -1,46 \%$ ^b Jährliche Steigerungsrate (1999 – 2018) = $\sqrt[19]{\frac{\text{Inzidenz 2018}}{\text{Inzidenz 1999}}} - 1 = \sqrt[19]{\frac{6.350}{5.102}} - 1 = 1,01158 - 1 = 1,16 \%$ Quellen: RKI [2, 59]; eigene Berechnungen ICD: International Classification of Diseases RKI: Robert Koch-Institut; | | | | | | |

Prävalenzentwicklung des Multiplen Myeloms

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

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

| Jahr | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 |
|---|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Steigerungsrate | Prognose der 5-Jahresprävalenz | | | | | | | | |
| 0,63 % (untere Grenze) ^a | 21.065 | 21.198 | 21.331 | 21.466 | 21.601 | 21.737 | 21.874 | 22.012 | 22.150 |
| 2,36 % (obere Grenze) ^b | 21.427 | 21.934 | 22.452 | 22.982 | 23.525 | 24.080 | 24.649 | 25.231 | 25.827 |
| Steigerungsrate | Prognose der 10-Jahresprävalenz | | | | | | | | |
| 2,01 % (untere Grenze) ^c | 31.605 | 32.243 | 32.894 | 33.557 | 34.235 | 34.925 | 35.630 | 36.349 | 37.083 |
| 3,04 % (obere Grenze) ^d | 31.922 | 32.893 | 33.894 | 34.925 | 35.988 | 37.082 | 38.210 | 39.373 | 40.570 |
| ^a Jährliche Steigerungsrate 5-Jahresprävalenz (2013 – 2018) = $\sqrt[5]{\frac{\text{Prävalenz 2018}}{\text{Prävalenz 2013}}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{20.933}{20.286}} - 1 = 1,0063 - 1 = 0,63 \%$ | | | | | | | | | |
| ^b Jährliche Steigerungsrate 5-Jahresprävalenz (2004 – 2018) = $\sqrt[14]{\frac{\text{Prävalenz 2018}}{\text{Prävalenz 2004}}} - 1 = \sqrt[14]{\frac{20.933}{15.097}} - 1 = 1,02362 - 1 = 2,36 \%$ | | | | | | | | | |
| ^c Jährliche Steigerungsrate 10-Jahresprävalenz (2013 – 2018) = $\sqrt[5]{\frac{\text{Prävalenz 2018}}{\text{Prävalenz 2013}}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{30.980}{28.049}} - 1 = 1,02018 - 1 = 2,01 \%$ | | | | | | | | | |
| ^d Jährliche Steigerungsrate 10-Jahresprävalenz (2004 – 2018) = $\sqrt[14]{\frac{\text{Prävalenz 2018}}{\text{Prävalenz 2004}}} - 1 = \sqrt[14]{\frac{30.980}{20.364}} - 1 = 1,03042 - 1 = 3,04 \%$ | | | | | | | | | |
| Quelle: RKI [2, 60]; eigene Berechnungen | | | | | | | | | |
| ICD: International Classification of Diseases; RKI: Robert Koch-Institut | | | | | | | | | |

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) |
|--|--|--|
| Nexpovio® ist zugelassen, in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | - ¹ | 4.700 – 7.000 |
| ¹ Die Herleitungen erfolgt direkt auf Ebene der GKV-Patienten, weshalb nur diese angegeben werden. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung | | |

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

Selinexor ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben [38]. Daraus ergibt sich folgende Charakterisierung der Zielpopulation von Selinexor:

- Diagnose eines Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0)
- und
- Mindestens eine vorausgegangene Therapie.

Für die Herleitung der Zielpopulation von Selinexor wird zum Einen auf die Prävalenzdaten aus dem vorherigen Abschnitt 3.2.3 und zum Anderen auf frühere Nutzenbewertungsverfahren aus der Indikation Multiples Myelom in der gleichen Therapielinie wie Selinexor zurückgegriffen [54, 61-63].

Sofern möglich wird mit einer Spanne der Patientenpopulation gerechnet, um mögliche Unsicherheiten durch die Übertragung von Inzidenzwerten auf die Prävalenz abzudecken. Die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation (GKV: Gesetzliche Krankenversicherung) wird entsprechend der vorherigen Nutzenbewertungsverfahren in fünf Schritten hergeleitet (siehe Tabelle 3-7). Im ersten Schritt wird die 5-Jahresprävalenz für das Jahr 2022 mit 21.466 – 22.982 Patienten prognostiziert. Im nächsten Schritt werden nur Patienten mit der ICD-10 C90.0 berücksichtigt. Entsprechend der Dossierbewertung des IQWiG zu Elotuzumab beträgt dieser Anteil 96,3 – 97,7 % [54].

Dies ergibt eine Anzahl von 20.672 – 22.453 Patienten. Ebenfalls werden nicht therapiebedürftige Patienten ausgeschlossen (Patienten mit SMM). Entsprechend der Nutzenbewertungen zu Belantamab-Mafodotin und Daratumumab liegt der Anteil der therapiebedürftigen Patienten der ICD-10 C90.0 zwischen 85 – 92 % [64, 65]. Dabei wurde berücksichtigt, dass mit einer jährlichen Rate von 10 % nicht therapiebedürftige Patienten mit einem SMM in den ersten fünf Jahren nach Diagnosestellung ein therapiebedürftiges Multiples Myelom entwickeln [66]. Nach der Reduktion um diese Patienten ergeben sich in diesem Schritt 17.881 – 20.836 Patienten. Nachfolgend wird auf Basis von Auswertungen aus Versorgungsdaten davon ausgegangen, dass 37,6 – 49,9 % aller Patienten aus dem vorherigen Schritt mindestens in der zweiten oder einer späteren Therapielinie sind [67]. Die daraus resultierende Patientenzahl beträgt 6.723 – 10.397 Patienten. Im letzten Schritt wird die Anzahl der Patienten in der GKV ermittelt. Dazu wird der Bevölkerungsstand in Deutschland von 83.155.031 vom 31.12.2020 herangezogen [68], in der GKV gab es im Jahr 2020 73.274.131 Versicherte [69]. Daraus ergibt sich ein Anteil von 88,1 % gesetzlich Versicherter in Deutschland. Die Anzahl der GKV-Versicherten mit Multiplem Myelom und mindestens einer Vortherapie nach Anwendung aller Berechnungsschritte beträgt somit 5.923 – 9.160 Patienten (siehe Tabelle 3-7 für die Berechnungsschritte).

Insgesamt beträgt die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Selinexor daher 6.723 – 10.157 Patienten; die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation beträgt 5.923 – 9.160 Patienten.

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

| Herleitungsschritt | Anzahl der Patienten |
|---|----------------------|
| 1. Schritt | |
| 5-Jahresprävalenz des Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) für Deutschland aus dem Jahr 2022 ^a | 21.466 – 22.982 |
| 2. Schritt | |
| Anteil der Patienten mit Multiplem Myelom (ICD-10 C90.0) (96,3 – 97,7 %) ^b | 20.672 – 22.453 |
| 3. Schritt | |
| Anteil der therapiebedürftigen Patienten (85 – 92 %) unter Berücksichtigung progredienter Patienten (10 %) ^c | 17.881 – 20.836 |
| 4. Schritt | |
| Anteil der Patienten in der zweiten oder späteren Therapielinie (37,6 – 49,9 %) ^d | 6.723 – 10.397 |
| 5. Schritt | |
| GKV-Patienten (88,1 %)^e = Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Selinexor | 5.923 – 9.160 |
| ^a siehe Tabelle 3-5 ^b Dossierbewertung zu Elotuzumab [54] ^c Dossierbewertungen zu Belantamab-Mafodotin und Daratumumab [64, 65]; Larsen et al. [66] ^d Dossierbewertung zu Carfilzomib [67] ^e Bevölkerung 2020: 83.155.031 [68]; GKV-Versicherte 2019: 73.274.131 [69] GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD: International Classification of Diseases | |

Die Herleitung der Zielpopulation von Selinexor kommt zu einem Ergebnis von 5.923 – 9.160 Patienten mit Multiplem Myelom und mindestens einer Vortherapie. In vorherigen Nutzenbewertungen in diesem Anwendungsgebiet wird die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation vom G-BA mit 4.700 – 7.000 Patienten angegeben [70-73]. Obwohl die oben hergeleitete Zielpopulation etwas größer ausfällt, liegt sie doch in der ähnlichen Größenordnung, wie die vom G-BA bestimmte Zielpopulation. Durch die Verfahrenskonsistenz, mit der G-BA die Festlegung der Größe der Zielpopulation begründet, wird daher auch im vorliegenden Dossier von einer GKV-Zielpopulation von 4.700 – 7.000 Patienten im Anwendungsgebiet von Selinexor ausgegangen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|--|-----------------------------|---------------------------------------|
| Selinexor | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | beträchtlich | 4.700 – 7.000 |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung | | | |

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

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

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

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

Zur Charakterisierung der Zielpopulation von Selinexor wurden die relevanten Informationen aus der Fachinformation herangezogen [38].

Prävalenz- und Inzidenzangaben erfolgten anhand der Daten des Krebsregisters des RKI [2] und der Datenbank des ZfKD [57, 58, 60]. Die Recherche fand zwischen dem 23.08.2021 und dem 06.09.2021 statt und wurde am 23.03.2022 letztmalig aktualisiert.

Die Eingrenzung der Zielpopulation erfolgt basierend auf der Grundlage der RKI-Daten [2, 57, 58, 60] und wurde analog zu früheren Nutzenbewertungen [54, 61-63] hergeleitet. Aufgrund der hohen allgemeinen Akzeptanz der Daten des RKI und der Krankenkassendaten für den deutschen Versorgungskontext wird keine ergänzende Literaturrecherche durchgeführt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

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

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

26. Larocca A, Mina R, Gay F, Brinthen S, Boccadoro M (2017): Emerging drugs and combinations to treat multiple myeloma. *Oncotarget*; 8(36):60656-72.
27. Rajkumar SV (2014): Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*; 89(10):998-1009.
28. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. (2015): Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology*; 33(26):2863-9.
29. Kazandjian D (2016): Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Seminars in Oncology*; 43(6):676-81.
30. Anderson KC (2012): The 39th David A. Karnofsky Lecture: Bench-to-Bedside Translation of Targeted Therapies in Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*; 30(4):445-52.
31. Nooka AK, Kaufman JL, Lonial S (2016): Efficacy and safety of triplet versus doublet salvage therapies among relapsed myeloma patients: Meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. *Journal of Clinical Oncology*; 34(15_suppl)
32. Janssen-Cilag International (2016): DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juli 2021 [Zugriff: 19.08.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Leitlinienprogramm Onkologie (2022): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom, Langversion 1.0, Februar 2022, AWMF-Registernummer: 018/035OL [Zugriff: 24.02.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf.
34. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. (2021): Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*; 32(3):309-22.
35. Pinto V, Bergantim R, Caires HR, Seca H, Guimarães JE, Vasconcelos MH (2020): Multiple Myeloma: Available Therapies and Causes of Drug Resistance. *Cancers*; 12(2):407.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Isatuximab (D-675 + D-676) - Stenografisches Wortprotokoll. [Zugriff: 25.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-687/2021-09-27_Wortprotokoll_Isatuximab_D-675_D-676.pdf.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V - hier: Wirkstoff Belantamab Mafodotin - Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 26. Januar 2021 von 10:01 Uhr bis 11:17 Uhr - Stenografisches Wortprotokoll. [Zugriff: 30.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-594/2021-01-26_Wortprotokoll_Belantamab%20Mafodotin_D-582.pdf.
38. Stemline Therapeutics B.V. (2021): NEXPOVIO® 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2022 [Zugriff: 10.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. Kumar SK, Dimopoulos MA, Kastritis E, Terpos E, Nahi H, Goldschmidt H, et al. (2017): Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia*; 31(11):2443-8.

40. Gandhi UH, Senapedis W, Baloglu E, Unger TJ, Chari A, Vogl D, et al. (2018): Clinical Implications of Targeting XPO1-mediated Nuclear Export in Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*; 18(5):335-45.
41. Tai YT, Landesman Y, Acharya C, Calle Y, Zhong MY, Cea M, et al. (2014): CRM1 inhibition induces tumor cell cytotoxicity and impairs osteoclastogenesis in multiple myeloma: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Leukemia*; 28(1):155-65.
42. Gasparetto C, Lipe B, Tuchman S, Callander NS, Lentzsch S, Baljevic M, et al. (2020): Once weekly selinexor, carfilzomib, and dexamethasone (SKd) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (MM). *Journal of Clinical Oncology*; 38(15_suppl):8530-.
43. Grosicki S, Simonova M, Spicka I, Pour L, Kriachok I, Gavriatopoulou M, et al. (2020): Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*; 396(10262):1563-73.
44. Chen CI, Bahlis N, Gasparetto C, Tuchman SA, Lipe BC, Baljevic M, et al. (2019): Selinexor, Pomalidomide, and Dexamethasone (SPd) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Blood*; 134(Supplement_1):1-8.
45. White DJ, Lentzsch S, Gasparetto C, Bahlis N, Chen CI, Lipe BC, et al. (2019): Safety and Efficacy of the Combination of Selinexor, Lenalidomide and Dexamethasone (SRd) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Blood*; 134(Supplement_1):3165-.
46. Gasparetto C, Lentzsch S, Schiller G, Callander N, Tuchman S, Chen C, et al. (2021): Selinexor, daratumumab, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *eJHaem*; 2(1):56-65.
47. Dolph M, Tremblay G, Gilligan AM, Leong H (2021): Network Meta-Analysis of Once Weekly Selinexor-Bortezomib-Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma. *JHEOR*; 8(2):26-35.
48. medac (2020): Bortezomib medac 2,5 mg; Fachinformation. Stand: 07/2021 [Zugriff: 20.09.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
49. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. (2016): Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*; 375(8):754-66.
50. Grammatico S, Cesini L, Petrucci MT (2016): Managing treatment-related peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *Blood and lymphatic cancer: targets and therapy*; 6:37-47.
51. Turner JG, Kashyap T, Dawson JL, Gomez J, Bauer AA, Grant S, et al. (2016): XPO1 inhibitor combination therapy with bortezomib or carfilzomib induces nuclear localization of IκBα and overcomes acquired proteasome inhibitor resistance in human multiple myeloma. *Oncotarget*; 7(48)
52. Argueta C, Kashyap T, Klebanov B, Unger TJ, Guo C, Harrington S, et al. (2018): Selinexor synergizes with dexamethasone to repress mTORC1 signaling and induce multiple myeloma cell death. *Oncotarget*; 9(39):25529-44.
53. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2022): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Multiple Myeloma Version 5.2022 - March 09, 2022. [Zugriff: 22.03.2022]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.

54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2016): IQWiG-Berichte – Nr. 426 Elotuzumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 06.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1493/2016-06-01_D-232_Elotuzumab_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf.
55. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): IQWiG-Berichte – Nr. 698 Daratumumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 06.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2624/2018-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab-D-403.pdf.
56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): IQWiG-Berichte – Nr. 814 Pomalidomid (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 06.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3117/2019-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pomalidomid-D-456.pdf.
57. Robert Koch Institut (RKI) (2021): Daten zur 5- und 10- Jahresinzidenz bei Patienten mit Multiplen Myelom (ICD-10 C90), 2021. [Zugriff: 23.03.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
58. Robert Koch Institut (RKI) (2021): Daten zur 5- und 10- Jahresinzidenzrate bei Patienten mit Multiplen Myelom (ICD-10 C90), 2021. [Zugriff: 23.03.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
59. Robert Koch Institut (RKI) (2021): Krebsarten - Multiples Myelom Stand 29.11.2021. [Zugriff: 01.12.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Multiples%20Myelom/multiples_myelom_node.html.
60. Robert Koch Institut (RKI) (2021): Daten zur 5- und 10-Jahresprävalenz bei Patienten mit Multiplen Myelom (ICD-10 C90), 2021. [Zugriff: 23.03.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
61. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): IQWiG-Berichte – Nr. 560 Carfilzomib (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 06.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2031/2017-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Carfilzomib-D-302.pdf.
62. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): IQWiG-Berichte – Nr. 1090 Carfilzomib (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 06.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4382/2021-01-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Carfilzomib_D-617.pdf.
63. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): IQWiG-Berichte – Nr. 504 Ixazomib (multiples Myelom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. [Zugriff: 06.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1785/2017-01-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Ixazomib-D-272.pdf.
64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): IQWiG-Berichte – Nr. 1013 Belantamab-Mafodotin (multiples Myelom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. [Zugriff: 06.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4050/2020-09-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Belantamab-Mafodotin_D-582.pdf.
65. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): IQWiG-Berichte – Nr. 562 Daratumumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung

- gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 06.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2047/2017-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab-D-310.pdf.
66. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Rajkumar SV (2013): Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia*; 27(4):941-6.
67. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2016): IQWiG-Berichte – Nr. 452 Carfilzomib (multiples Myelom, Kombination mit Dexamethason allein) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. [Zugriff: 06.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1652/2016-08-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG-D-255.pdf.
68. Statistisches Bundesamt (2021): Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Altersgruppen (ab 2011). [Zugriff: 29.03.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html>.
69. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2021): Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2020 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) Stand: 24. März 2021. [Zugriff: 25.03.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). [Zugriff: 06.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4802/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_TrG.pdf.
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Carfilzomib (Neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Daratumumab und Dexamethason). [Zugriff: 06.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7679/2021-07-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-617_TrG.pdf.
72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ixazomib. [Zugriff: 06.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4454/2017-07-06_AM-RL-XII_Ixazomib_D-272_TrG.pdf.
73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elotuzumab. [Zugriff: 06.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4073/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_TrG.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 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 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|--|---|---|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason | | | | |
| Selinexor (Nexpovio®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | An Tag 1 eines wöchentlichen Zyklus | 52,1 Zyklen (\cong 52,1 Behandlungstage) | 1 |
| Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) | | An Tag 1 eines wöchentlichen Zyklus für 28 Tage gefolgt von einer Woche Pause | 41,7 Zyklen (\cong 41,7 Behandlungstage) | 1 |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) | | An den Tagen 1 und 2 eines wöchentlichen Zyklus | 52,1 Zyklen (\cong 104,2 Behandlungstage) | 2 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Bortezomib in Kombination mit Dexamethason | | | | |
| Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | An den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus für 4 – 8 Zyklen | 4 – 8 Zyklen (\cong 16 - 32 Behandlungstage) | 4 |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) | | An den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 eines 21-Tage-Zyklus für 4 – 8 Zyklen | 4 – 8 Zyklen (\cong 32 - 64 Behandlungstage) | 8 |
| Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin | | | | |
| Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | An den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus für 8 Zyklen | 8 Zyklen (\cong 32 Behandlungstage) | 4 |
| Pegyliertes, liposomales Doxorubicin (Caelyx®) | | An Tag 4 eines 21-Tage-Zyklus für 8 Zyklen | 8 Zyklen (\cong 8 Behandlungstage) | 1 |

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|--|---|--|--|---|
| Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason | | | | |
| Carfilzomib (Kyprolis®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | An den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 eines 28-Tage-Zyklus | 13 Zyklen (\cong 78 Behandlungstage) | 6 |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) | | An den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 eines 28-Tage-Zyklus | 13 Zyklen (\cong 104 Behandlungstage) | 8 |
| Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | | | | |
| Carfilzomib (Kyprolis®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | Zyklus 1 – 12: An den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 eines 28-Tage-Zyklus Zyklus 13: An den Tagen 1, 2, 15 und 16 eines 28-Tage-Zyklus | 13 Zyklen (\cong 76 Behandlungstage) | Zyklus 1 – 12: 6 Zyklus 13: 4 |
| Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®) | | An den Tagen 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus | 13 Zyklen (\cong 273 Behandlungstage) | 21 |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) | | An den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus | 13 Zyklen (\cong 52 Behandlungstage) | 4 |
| Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason | | | | |
| Daratumumab (Darzalex®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | Woche 1 – 9: 1× wöchentlich Woche 10 – 24: 1× alle 3 Wochen Ab Woche 25: 1× alle 4 Wochen | 21 Zyklen (\cong 21 Behandlungstage) | 1 |
| Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) | | An den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus für 8 Zyklen | 8 Zyklen (\cong 32 Behandlungstage) | 4 |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) | | An den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 der Bortezomib-Zyklen abzgl. der Überschneidungen mit der Prämedikation laut Fachinformation ¹ | 8 Zyklen (\cong 53 Behandlungstage) | Zyklus 1 – 3: 6 Zyklus 4 – 8: 7 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|--|---|---|--|---|
| Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | | | | |
| Daratumumab (Darzalex®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | Woche 1 – 8: 1× wöchentlich Woche 9 – 24: 1× alle 2 Wochen Ab Woche 25: 1× alle 4 Wochen | 23 Zyklen (≙ 23 Behandlungstage) | 1 |
| Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®) | | An den Tagen 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus | 13 Zyklen (≙ 273 Behandlungstage) | 21 |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) | | An den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus abzgl. der Überschneidungen mit der Prämedikation laut Fachinformation ¹ | 13 Zyklen (≙ 29 Behandlungstage) | Zyklus 1 – 3: 0 Zyklus 3 – 6: 2 Zyklus 7 – 13: 3 |
| Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | | | | |
| Elotuzumab (Empliciti®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | Zyklus 1 – 2: An den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-tägigen Zyklus Zyklus 3 – 13: An den Tagen 1 und 15 eines 28-Tage-Zyklus | 13 Zyklen (≙ 30 Behandlungstage) | Zyklus 1 – 2: 4 Zyklus 3 – 13: 2 |
| Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®) | | An den Tagen 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus | 13 Zyklen (≙ 273 Behandlungstage) | 21 |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) | | An den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus | 13 Zyklen (≙ 52 Behandlungstage) | 4 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|---|---|---|--|---|
| Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason | | | | |
| Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | An den Tagen 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus | 13 Zyklen (\cong 273 Behandlungstage) | 21 |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) | | Zyklus 1 – 4: An den Tagen 1 – 4, 9 – 12 und 17 – 20 eines 28-Tage-Zyklus Zyklus 5 – 13: An den Tagen 1 – 4 eines 28-Tage-Zyklus | 13 Zyklen (\cong 84 Behandlungstage) | Zyklus 1 – 4: 12 Zyklus 5 – 13: 4 |
| <p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>¹ Laut Fachinformation ist bei einer Therapie mit Daratumumab eine Prämedikation mit Dexamethason zu verabreichen. Diese ersetzt die Gabe von Dexamethason im Kontext der Kombinationstherapie an den Tagen der Daratumumab-Medikation. Nähere Ausführungen hierzu unter Abschnitt 3.3.4.</p> | | | | |

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

Die in Tabelle 3-9 aufgeführte Patientengruppe bezieht sich auf erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. Es erfolgt, sofern keine maximale Behandlungsdauer in der Fachinformation angegeben ist, eine Standardisierung der Anzahl an Zyklen auf ein Jahr, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann. Für einen 28-Tage-Zyklus ergeben sich somit 13 Zyklen, für einen wöchentlichen Zyklus hingegen 52,1 Zyklen. Dies entspricht der Methodik des G-BA in aktuellen und historischen Beschlüssen in der Indikation Multiples Myelom [1, 2].

In Anlehnung an die Vorgehensweise des G-BA im Nutzenbewertungsverfahren zu Elotuzumab (D-708) und unter Beachtung der besonderen Umstände der Patienten mit Multiplem Myelom wird nur das erste Behandlungsjahr gezeigt. Das ausschließliche Ansetzen des ersten Behandlungsjahr ist darin begründet, dass die Behandlungsdauer der Patienten im Anwendungsgebiet von Selinexor in der Versorgungsrealität etwa einem Jahr entspricht.

So wurden die Patienten in der Studie BOSTON mit Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason oder mit ausschließlich Bortezomib in Kombination mit Dexamethason durchschnittlich 11,49 bzw. 10,47 Monate behandelt (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.2.1, Behandlungsdauer der Safety-Population mit dem Datenschnitt vom 05.06.2022). Zum Vergleich wurden in der Studie APOLLO in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet Patienten in einem Studienarm für etwa 50 Wochen (11,5 Monate) mit Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason behandelt und im anderen Studienarm Patienten etwa 29 Wochen (6,6 Monate) mit Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason [3]. Durch den gewählten Behandlungszeitraum von einem Jahr schließen alle dargestellten Therapien und die daraus folgenden Kosten die Titrations- und Erhaltungsphase im ersten Jahr mit ein, insofern die jeweilige Therapie eine Titrationsphase laut Fachinformation vorsieht [1].

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

Die Fachinformation von Dexamethason bildet die Kombinationstherapien (im Folgenden sind dies für das zu bewertende Arzneimittel: Selinexor, sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie: Bortezomib, Carfilzomib, Daratumumab, Elotuzumab, Lenalidomid [4-8]) hinsichtlich der empfohlenen Behandlungsmodi nicht ab, deshalb werden die Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch bzw. Dosierungsschema bei den Kombinationstherapien der Fachinformation des primär genannten Kombinationspartners entnommen. Dieses Vorgehen entspricht dem Vorgehen des G-BA in aktuellen Beschlüssen [1].

Zu bewertendes Arzneimittel

Selinexor (Nexpovio®) in Kombination mit Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. Sowohl Dauer der Anwendung als auch die Dosierungsschemata von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason richten sich nach der Fachinformation von Nexpovio® [9].

Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason wird zur Therapie des Multiplen Myeloms gemäß Fachinformation in einem wöchentlichen Zyklus angewendet, lediglich Bortezomib wird in einem 35-Tage-Zyklus verabreicht. Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird die Anzahl an Zyklen rechnerisch auf 1 Jahr standardisiert, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann. Bezogen auf 365 Kalendertage ergeben sich so 52,14 Zyklen für Selinexor und Dexamethason, wobei nachfolgend auf 52,1 Zyklen gerundet wird, sowie 41,7 Zyklen für Bortezomib.

Selinexor (Nexpovio®)

Selinexor wird 1 × wöchentlich an Tag 1 verabreicht [9]. Es ergibt sich somit eine Behandlungsdauer je Zyklus von einem Tag. Insgesamt ergeben sich so 52,1 Zyklen im ersten Jahr.

Bortezomib (Bortezomib Zentiva®)

Für Bortezomib erfolgt eine Gabe jeweils 1 × wöchentlich an Tag 1 für 4 Wochen, gefolgt von einer Behandlungspause von einer Woche [9]. Dies entspricht einer Behandlungsdauer von einem Tag. Bezogen auf ein Kalenderjahr wird Bortezomib in insgesamt 41,7 Zyklen verabreicht.

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Dexamethason wird 2 × wöchentlich an den Tagen 1 und 2 angewendet [9]. Bei einer Behandlungsdauer von 2 Tagen je Zyklus und 52,1 Zyklen ergeben sich insgesamt 104,2 Behandlungen im ersten Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie***Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) in Kombination mit Dexamethason (Dexamethason TAD®)***

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Bortezomib und Dexamethason beziehen sich auf die Fachinformation von Bortezomib [4]. Gemäß den dortigen Angaben erfolgt die Behandlung in 21-Tages-Zyklen. Laut Fachinformation kann Bortezomib in gleicher Kombination für maximal 4 weitere Behandlungszyklen verabreicht werden, wenn nach den ersten 4 Behandlungszyklen ein Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht wurde. Die Therapiedauer ist damit sowohl für Bortezomib als auch Dexamethason laut Fachinformation begrenzt.

Bortezomib (Bortezomib Zentiva®)

Bortezomib wird in 21-tägigen Zyklen an den Tagen 1, 4, 8 und 11 injiziert [4]. Dies entspricht einer Behandlungsdauer je Zyklus von 4 Tagen. Bei einer Anzahl von 4 bis 8 Zyklen entspricht dieses Schema 16 bis 32 Behandlungstagen.

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Die Behandlung mit Dexamethason erfolgt an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines 21-tägigen Zyklus. Daraus ergeben sich 8 Behandlungstage je Zyklus [4]. Entsprechend der empfohlenen Anzahl der Behandlungszyklen für Bortezomib resultiert eine Anzahl an Behandlungen von 4 bis 8 Zyklen bzw. 32 bis 64 Behandlungstagen im ersten Jahr.

Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin (Caelyx®)

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Bortezomib und pegyliertem, liposomalem Doxorubicin beziehen sich auf die Fachinformation von Bortezomib [4]. Gemäß der Fachinformation können Patienten mit bis zu 8 Behandlungszyklen behandelt werden, wenn diese nicht progredient sind und die Behandlung gut vertragen. Die Therapiedauer ist folglich für beide Kombinationspartner begrenzt.

Bortezomib (Bortezomib Zentiva®)

Bortezomib wird in 21-tägigen Zyklen an den Tagen 1, 4, 8 und 11 injiziert [4]. Dies entspricht einer Behandlungsdauer je Zyklus von 4 Tagen. Bei 8 Zyklen im ersten Jahr ergeben sich so 32 Behandlungstage.

Pegyliertes, liposomales Doxorubicin (Caelyx®)

Die Gabe von pegyliertem, liposomalen Doxorubicin erfolgt an Tag 4 eines 21-Tage Zyklus [4]. Hieraus folgt 1 Behandlungstag je Zyklus. Entsprechend der Bortezomib-Zyklen ergibt sich ebenfalls eine Anzahl an Behandlungen von 8 Zyklen bzw. Behandlungstagen im ersten Jahr.

Carfilzomib (Kyprolis®) in Kombination mit Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Carfilzomib und Dexamethason beziehen sich auf die Fachinformation von Carfilzomib [5]. Gemäß den dortigen Angaben erfolgt die Behandlung in 28-Tages-Zyklen. Die Anzahl an Zyklen ist rechnerisch auf 1 Jahr standardisiert, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann. Folglich ergibt sich eine maximal mögliche Zahl von 13 Zyklen im Jahr.

Carfilzomib (Kyprolis®)

Carfilzomib wird an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 eines 28-Tage-Zyklus verabreicht [5]. Insgesamt folgen daraus 6 Behandlungstage je Zyklus und eine jährliche Anzahl von 13 Zyklen. Es ergeben sich so 78 Behandlungstage im ersten Jahr.

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Die Behandlung mit Dexamethason erfolgt an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 eines 28-tägigen Zyklus [5], daraus ergeben sich 8 Behandlungstage je Zyklus. Entsprechend der empfohlenen Anzahl der Behandlungszyklen für Carfilzomib resultiert eine Anzahl an Behandlungen von 13 Zyklen bzw. 104 Behandlungstagen im ersten Jahr.

Carfilzomib (Kyprolis®) in Kombination mit Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason beziehen sich auf die Fachinformation von Carfilzomib [5]. Bedingt durch limitierte Daten zur Verträglichkeit und Toxizität ist die Gabe von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason über 18 Zyklen hinaus nur nach individueller Abwägung empfohlen. Hieraus kann sich eine unterschiedliche Anzahl an Zyklen in den Behandlungsjahren ergeben. Die Anzahl an Zyklen ist dennoch rechnerisch auf ein Jahr standardisiert. Folglich ergibt sich eine maximal mögliche Zahl von 13 Zyklen im Jahr.

Tabelle 3-10: Dosierungsschema von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

| | Zyklus 1 | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|---------------|-------|------------|---------|-------|--------------|---------|--------|--------------|---------|-------------|
| | Woche 1 | | | Woche 2 | | | Woche 3 | | | Woche 4 | |
| | Tag 1 | Tag 2 | Tage 3 – 7 | Tag 8 | Tag 9 | Tage 10 – 14 | Tag 15 | Tag 16 | Tage 17 – 21 | Tag 22 | Tag 23 – 28 |
| Kyprolis (mg/m²) | 20 | 20 | - | 27 | 27 | - | 27 | 27 | - | - | - |
| Dexamethason (mg) | 40 | - | - | 40 | - | - | 40 | - | - | 40 | - |
| Lenalidomid | 25 mg täglich | | | | | | | | | - | - |
| | Zyklen 2-12 | | | | | | | | | | |
| | Woche 1 | | | Woche 2 | | | Woche 3 | | | Woche 4 | |
| | Tag 1 | Tag 2 | Tage 3 – 7 | Tag 8 | Tag 9 | Tage 10 – 14 | Tag 15 | Tag 16 | Tage 17 – 21 | Tag 22 | Tag 23 – 28 |
| Kyprolis (mg/m²) | 27 | 27 | - | 27 | 27 | - | 27 | 27 | - | - | - |
| Dexamethason (mg) | 40 | - | - | 40 | - | - | 40 | - | - | 40 | - |
| Lenalidomid | 25 mg täglich | | | | | | | | | - | - |
| | Ab Zyklus 13 | | | | | | | | | | |
| | Woche 1 | | | Woche 2 | | | Woche 3 | | | Woche 4 | |
| | Tag 1 | Tag 2 | Tage 3 – 7 | Tag 8 | Tag 9 | Tage 10 – 14 | Tag 15 | Tag 16 | Tage 17 – 21 | Tag 22 | Tag 23 – 28 |
| Kyprolis (mg/m²) | 27 | 27 | - | - | - | - | 27 | 27 | - | - | - |
| Dexamethason (mg) | 40 | - | - | 40 | - | - | 40 | - | - | 40 | - |
| Lenalidomid | 25 mg täglich | | | | | | | | | - | - |

Quelle: Fachinformation von Carfilzomib (Kyprolis®) [5]

Carfilzomib (Kyprolis®)

Carfilzomib wird in Zyklus 1 bis 12 an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 verabreicht. Ab dem 13. Behandlungszyklus entfallen die Behandlungstage 8 und 9, sodass eine weitere Gabe von Carfilzomib nur an den Tagen 1, 2, 15 und 16 vorgesehen ist [5]. Die Behandlung erfolgt in einem 28-tägigen Zyklus. Insgesamt resultieren daraus jeweils 6 Tage in Zyklus 1 – 12 und je 4 Tage ab Zyklus 13. Bei 13 Zyklen ergeben sich so insgesamt 76 Behandlungstage für Carfilzomib.

Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®)

Bei Lenalidomid ist eine tägliche Anwendung an den Tagen 1 bis 21 eines 28-tägigen Zyklus vorgesehen [5]. Aus diesem Behandlungsschema folgt eine Behandlungsdauer je Zyklus von insgesamt 21 Tagen. Angelehnt an die Berechnung zu Carfilzomib ergibt sich somit eine Anzahl von 13 Zyklen im ersten Jahr; dies entspricht 273 Behandlungstagen.

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Die Behandlung mit Dexamethason erfolgt an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-tägigen Zyklus, daraus ergeben sich vier Behandlungstage je Zyklus [5]. Entsprechend der empfohlenen Anzahl der Behandlungszyklen für Carfilzomib resultiert eine Anzahl an Behandlungen von 13 Zyklen bzw. 52 Behandlungstagen im ersten Jahr.

Daratumumab (Darzalex®) in Kombination mit Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason beziehen sich auf die Fachinformation von Daratumumab [6]. Laut Fachinformation kann Bortezomib und Dexamethason in gleicher Kombination für 8 Behandlungszyklen verabreicht werden. Für Bortezomib und Dexamethason ist die Behandlungsdauer somit begrenzt. Gemäß den dortigen Angaben erfolgt die Behandlung in 21-Tages-Zyklen. Die Anzahl an Zyklen ist rechnerisch auf 1 Jahr standardisiert, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patienten-individuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann.

Daratumumab (Darzalex®)

Das Behandlungsschema von Daratumumab sieht eine Gabe von 1 × wöchentlich in den Wochen 1 bis 9 vor, fortgesetzt von einer Anwendung alle 3 Wochen in den Wochen 10 bis 24. Ab Woche 25 wird Daratumumab nur noch einmal alle 4 Wochen verabreicht [6]. Dies entspricht einer Behandlungsdauer von einem Tag je Behandlung. Aus dem genannten Schema ergeben sich insgesamt 9 Behandlungen in den Wochen 1 – 9, weitere 5 Behandlungen in den Wochen 10 – 24 sowie 7 Behandlungen ab Woche 25. Im ersten Behandlungsjahr erfolgen somit insgesamt 21 Behandlungstage.

Bortezomib (Bortezomib Zentiva®)

Bortezomib wird in 21-tägigen Zyklen an Tag 1, 4, 8 und 11 injiziert [6]. Dies entspricht einer Behandlungsdauer je Zyklus von 4 Tagen. Bezogen auf 365 Tage eines Kalenderjahres ergeben sich so 8 Zyklen und 32 Behandlungstage.

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Die Behandlung mit Dexamethason erfolgt an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines 21-tägigen Zyklus bzw. der 8 Bortezomib-Zyklen [6]. Da an den Behandlungstagen von Daratumumab eine Prämedikation mit Dexamethason vor jeder Infusion vorgesehen ist, ergibt sich eine abweichende Anzahl an Behandlungen. Im Sinne der Prämedikation wird Dexamethason in den Zyklen 1 – 3 an den Tagen 1 und 8 und ab Zyklus 4 nur noch an Tag 1 verabreicht. Die genaue Kostendarstellung von Dexamethason als Prämedikation im Kontext der Dreifachkombination mit Daratumumab ist in Abschnitt 3.3.4 ausführlich dargestellt.

Unter Berücksichtigung der Prämedikation wird Dexamethason an den Tagen 2, 4, 5, 9, 11 und 12 in den Zyklen 1 – 3 und ab Zyklus 4 an den Tagen 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 angewendet. Daraus resultiert eine Behandlungsdauer von 6 Tagen in den Zyklen 1 – 3 und 7 Behandlungstagen ab Zyklus 4. Die Anzahl von 8 Behandlungen bzw. Zyklen im ersten Behandlungsjahr orientiert sich an dem Behandlungsschema von Bortezomib, für Dexamethason ergeben sich so 53 Behandlungstage.

Daratumumab (Darzalex®) in Kombination mit Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Daratumumab und Dexamethason beziehen sich auf die Fachinformation von Daratumumab [6], wobei sich der Behandlungsmodus von Lenalidomid auf die Fachinformation von Lenalidomid bezieht [8]. Die Anzahl an Zyklen ist rechnerisch auf 1 Jahr standardisiert, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann. Folglich ergibt sich eine maximal mögliche Zahl von 13 Zyklen im ersten Jahr.

Daratumumab (Darzalex®)

Das Behandlungsschema von Daratumumab sieht eine Gabe von 1 × wöchentlich in den Wochen 1 bis 8 vor, fortgesetzt von einer Anwendung alle 2 Wochen in den Wochen 9 bis 24. Ab Woche 25 wird Daratumumab nur noch einmal alle 4 Wochen verabreicht. Dies entspricht einer Behandlungsdauer von einem Tag je Behandlung [6]. Aus dem genannten Schema ergeben sich insgesamt 8 Behandlungen in den Wochen 1 bis 8, weitere 8 Behandlungen in den Wochen 9 bis 24 sowie 7 Behandlungen ab Woche 25. In einem Behandlungsjahr erfolgen somit insgesamt 23 Behandlungstage.

Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®)

Bei Lenalidomid ist eine tägliche Anwendung an den Tagen 1 bis 21 eines 28-tägigen Zyklus vorgesehen [6]. Aus diesem Behandlungsschema folgt eine Behandlungsdauer von insgesamt 21 Tagen je Zyklus. Angelehnt an die Berechnung zu Daratumumab ergibt sich somit eine Anzahl von 13 Zyklen bzw. 273 Behandlungstagen im ersten Jahr.

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Die Behandlung mit Dexamethason erfolgt an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-tägigen Zyklus [6]. Da an den Behandlungstagen von Daratumumab eine Prämedikation mit Dexamethason mit einer Dosierung vor jeder Infusion vorgesehen ist, ergibt sich eine abweichende Anzahl an Behandlungen. Im Sinne der Prämedikation wird Dexamethason in Zyklus 1 – 2 an den Tagen 1, 8, 15 und 22, in Zyklus 3 – 6 an Tag 1 und 15 sowie ab Zyklus 7 an Tag 1 verabreicht. Die genaue Kostendarstellung von Dexamethason als Prämedikation im Kontext der Dreifachkombination mit Daratumumab ist in Abschnitt 3.3.4 ausführlich dargestellt.

Unter Berücksichtigung der Prämedikation wird Dexamethason an den Tagen 8 und 22 in Zyklus 3 – 6 und ab Zyklus 7 an den Tagen 8, 15 und 22 angewendet. Daraus resultiert eine Behandlungsdauer von 2 Tagen in Zyklus 3 – 6 und 3 Behandlungstagen ab Zyklus 7. Insgesamt erfolgt eine Gabe an 13 Zyklen bzw. 29 Behandlungstagen im ersten Jahr.

Elotuzumab (Empliciti®) in Kombination mit Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®) und (Dexamethason TAD®)

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Elotuzumab, Lenalidomid und Dexamethason beziehen sich auf die Fachinformation von Elotuzumab [7]. Gemäß den dortigen Angaben erfolgt die Behandlung in 28-Tage-Zyklen. In der Fachinformation ist keine maximale Behandlungsdauer angegeben, sodass die Anzahl an Zyklen rechnerisch auf 1 Jahr standardisiert wird, auch wenn die tatsächliche Therapie durchschnittlich kürzer und/oder patientenindividuell unterschiedlich sein kann. Es ergibt sich damit eine maximal mögliche Zahl von 13 Zyklen im Jahr.

Tabelle 3-11: Dosierungsschema von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

| Zyklus | Zyklus 1 & 2 (28-tägig) | | | | Zyklus 3+ (28-tägig) | | | |
|-------------------------------------|-------------------------|----|----|----|----------------------|----|----|----|
| Zyklustag | 1 | 8 | 15 | 22 | 1 | 8 | 15 | 22 |
| Prämedikation | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | |
| Empliciti (mg/kg) intravenös | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | | 10 | |
| Lenalidomid (25 mg) p. o. | Tag 1 – 21 | | | | Tag 1 – 21 | | | |
| Dexamethason (mg) p. o. | 28 | 28 | 28 | 28 | 28 | 40 | 28 | 40 |
| Zyklustag | 1 | 8 | 15 | 22 | 1 | 8 | 15 | 22 |

Quelle: Fachinformation von Elotuzumab (Empliciti®) [7]
i. v.: intravenös; p. o.: peroral

Elotuzumab (Empliciti®)

In den Zyklen 1 – 2 erfolgt die Anwendung mit Elotuzumab an den Tagen 1, 8, 15 und 22, ab Zyklus 3 nur noch an Tag 1 und 15 [7]. Aus diesem Behandlungsschema ergeben sich in den Zyklen 1 – 2 4 Behandlungstage, ab Zyklus 3 reduziert sich die Anzahl der Behandlungstage auf 2 je Behandlung. Durch einen 28-tägigen Zyklus ergeben sich 13 Zyklen und insgesamt 30 Behandlungstage im ersten Jahr.

Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®)

Bei Lenalidomid ist eine tägliche Anwendung an den Tagen 1 bis 21 eines 28-tägigen Zyklus vorgesehen [7]. Aus diesem Behandlungsschema folgen insgesamt 21 Tage Behandlungsdauer je Zyklus. Angelehnt an die Berechnung zu Carfilzomib ergibt sich somit eine Anzahl von 13 Zyklen bzw. 273 Behandlungstagen im ersten Jahr.

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Die Behandlung mit Dexamethason erfolgt an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-tägigen Zyklus, daraus ergeben sich 4 Behandlungstage je Zyklus [7]. Entsprechend der empfohlenen Anzahl der Behandlungszyklen für Elotuzumab resultiert eine Anzahl an Behandlungen von 13 Zyklen, dies entspricht 52 Behandlungstagen.

Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®) in Kombination mit Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Lenalidomid und Dexamethason beziehen sich auf die Fachinformation von Lenalidomid [8]. Gemäß den dortigen Angaben erfolgt die Behandlung in 28-Tage-Zyklen. In der Fachinformation ist keine maximale Behandlungsdauer angegeben, sodass die Anzahl an Zyklen rechnerisch auf 1 Jahr standardisiert wird, auch wenn die tatsächliche Therapie durchschnittlich kürzer und/oder patientenindividuell unterschiedlich sein kann. Es ergibt sich damit eine maximal mögliche Zahl von 13 Zyklen im Jahr.

Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®)

Bei Lenalidomid ist eine tägliche Anwendung an den Tagen 1 bis 21 eines 28-tägigen Zyklus vorgesehen [8]. Aus diesem Behandlungsschema folgt eine Behandlungsdauer von insgesamt 21 Tagen je Zyklus. Bezogen auf 365 Tage eines Kalenderjahres beläuft sich die Behandlung somit auf 13 Zyklen, dies entspricht 273 Behandlungstagen im ersten Jahr.

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Die Behandlung mit Dexamethason erfolgt in Zyklus 1 – 4 an den Tagen 1 bis 4, 9 bis 12 und 17 bis 20, ab Zyklus 5 dann nur noch an den Tagen 1 bis 4 eines 28-tägigen Zyklus [8]. Auf Grundlage dieses Behandlungsschemas ergeben sich in Zyklus 1 – 4 12 Behandlungstage je Zyklus, ab Zyklus 5 vermindert sich die Anzahl auf 4 Behandlungstage je Zyklus. In einem Kalenderjahr beläuft sich die Anzahl an Behandlungen entsprechend der Behandlungszyklen von Lenalidomid auf insgesamt 13 Zyklen bzw. 84 Behandlungstage im ersten Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ¹ |
|---|--|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason | | | |
| Selinexor (Nexpvio®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | An Tag 1 eines wöchentlichen Zyklus | 52,1 |
| Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) | | An Tag 1 eines wöchentlichen Zyklus für 28 Tage gefolgt von einer Woche Pause | 41,7 |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) | | An den Tag 1 und 2 eines wöchentlichen Zyklus | 104,2 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Bortezomib in Kombination mit Dexamethason | | | |
| Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | An den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage- Zyklus für 4 – 8 Zyklen | 16 – 32 |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) | | An den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 eines 21-Tage-Zyklus für 4 – 8 Zyklen | 32 – 64 |
| Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin | | | |
| Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | An den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage- Zyklus für 8 Zyklen | 32 |
| Pegyliertes, liposomales Doxorubicin (Caelyx®) | | An Tag 4 eines 21- Tage-Zyklus für 8 Zyklen | 8 |
| Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason | | | |
| Carfilzomib (Kyprolis®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | An den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 eines 28-Tage-Zyklus | 78 |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) | | An den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 eines 28-Tage-Zyklus | 104 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ¹ |
|---|--|--|---|
| Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | | | |
| Carfilzomib (Kyprolis [®]) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | Zyklus 1 – 12: An den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 eines 28- Tage-Zyklus Zyklus 13: An den Tagen 1, 2, 15 und 16 eines 28-Tage- Zyklus | 76 |
| Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm [®]) | | An den Tagen 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus | 273 |
| Dexamethason (Dexamethason TAD [®]) | | An den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage- Zyklus | 52 |
| Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason | | | |
| Daratumumab (Darzalex [®]) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | Woche 1 – 9: 1× wöchentlich Woche 10 – 24: 1× alle 3 Wochen Ab Woche 25: 1× alle 4 Wochen | 21 |
| Bortezomib (Bortezomib Zentiva [®]) | | An den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage- Zyklus für 8 Zyklen | 32 |
| Dexamethason (Dexamethason TAD [®]) | | An den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 der Bortezomib-Zyklen abzgl. der Überschneidungen mit der Prämedikation laut Fachinformation | 53 |
| Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | | | |
| Daratumumab (Darzalex [®]) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | Woche 1 – 8: 1× wöchentlich Woche 9 – 24: 1× alle 2 Wochen Ab Woche 25: 1× alle 4 Wochen | 23 |
| Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm [®]) | | An den Tagen 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus | 273 |
| Dexamethason (Dexamethason TAD [®]) | | An den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage- Zyklus abzgl. der Überschneidungen mit der Prämedikation laut Fachinformation | 29 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ¹ |
|---|--|---|---|
| Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | | | |
| Elotuzumab (Empliciti®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | Zyklus 1 – 2: An den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28- tägigen Zyklus Zyklus 3 – 13: An den Tagen 1 und 15 eines 28-Tage- Zyklus | 30 |
| Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®) | | An den Tagen 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus | 273 |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) | | An den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage- Zyklus | 52 |
| Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason | | | |
| Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | An den Tagen 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus | 273 |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) | | Zyklus 1 – 4: An den Tag 1 - 4, 9 - 12 und 17 - 20 eines 28-Tage-Zyklus Zyklus 5 – 13: An den Tagen 1 - 4 eines 28-Tage-Zyklus | 84 |
| <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>¹ Ist laut Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben, wird rechnerisch von einem Jahr (365 Tage) ausgegangen, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer kürzer und/oder patientenindividuell unterschiedlich sein kann. Die Behandlungstage werden kaufmännisch auf eine Dezimalstelle gerundet.</p> | | | |

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ¹ | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason | | | | |
| Selinexor (Nexpovio®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | 52,1 | 100 mg | 5.210 mg (\cong 260,5 FT à 20 mg) |
| Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) | | 41,7 | 2,47 mg (1,3 mg/m ² KOF \times 1,9 m ²) | 102,999 mg (\cong 41,7 DSF à 2,5 mg) ² |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) | | 104,2 | 20 mg | 2.084 mg (\cong 52,1 TAB à 40 mg) |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Bortezomib in Kombination mit Dexamethason | | | | |
| Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | 16 – 32 | 2,47 mg (1,3 mg/m ² KOF \times 1,9 m ²) | 39,52 mg – 79,04 mg (\cong 16 DSF – 32 DSF à 2,5 mg) ² |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) | | 32 – 64 | 20 mg | 640 mg – 1.280 mg (\cong 16 TAB – 32 TAB à 40 mg) |
| Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin | | | | |
| Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | 32 | 2,47 mg (1,3 mg/m ² KOF \times 1,9 m ²) | 79,04 mg (\cong 32 DSF à 2,5 mg) ² |
| Pegyliertes, liposomales Doxorubicin (Caelyx®) | | 8 | 57 mg (30 mg/m ² KOF \times 1,9 m ²) | 456 mg (\cong 8 DSF à 20 mg + 8 DSF à 50 mg) ² |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ¹ | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|---|---|---|
| Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason | | | | |
| Carfilzomib (Kyprolis®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | 78 | Tag 1 und 2 in Zyklus 1: Jeweils 38 mg (20 mg/m ² KOF × 1,9 m ²) Tag 8, 9, 15 und 16 in Zyklus 1 und Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16 ab Zyklus 2: Jeweils 106,4 mg (56 mg/m ² KOF × 1,9 m ²) | 8.162,40 mg (≅ 154 DSF à 10 mg, 76 DSF à 60 mg, 78 DSF à 30 mg) ² |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) | | 104 | 20 mg | 2.080 mg (≅ 52 TAB à 40 mg) |
| Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | | | | |
| Carfilzomib (Kyprolis®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | 76 | Tag 1 und 2 in Zyklus 1: Jeweils 38 mg (20 mg/m ² KOF × 1,9 m ²) Tag 8, 9, 15 und 16 in Zyklus 1 und Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16 ab Zyklus 2: 51,3 mg (27 mg/m ² KOF × 1,9 m ²) Tag 1,2,15 und 16 in Zyklus 13: 51,3 mg (27 mg/m ² KOF × 1,9 m ²) | 3.872, 20 mg (≅ 2 DSF à 10 mg, 2 DSF à 30 mg, 74 DSF à 60 mg) ² |
| Lenalidomid (Lenalidomid Etypharm®) | | 273 | 25 mg | 6.825 mg (≅ 273 HK à 25 mg) |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) | | 52 | 40 mg | 2.080 mg (≅ 52 TAB à 40 mg) |

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ¹ | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|---|--|---|
| Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason | | | | |
| Daratumumab (Darzalex [®]) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | 21 | 1.800 mg | 37.800 mg (\cong 21 DSF à 1.800 mg) |
| Bortezomib (Bortezomib Zentiva [®]) | | 32 | 2,47 (1,3 mg/m ² KOF \times 1,9 m ²) | 79,04 mg (\cong 32 DSF à 2,5 mg) ² |
| Dexamethason (Dexamethason TAD [®]) | | 53 | 20 mg | 1.060 mg (\cong 26,5 TAB à 40 mg) |
| Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | | | | |
| Daratumumab (Darzalex [®]) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | 23 | 1.800 mg | 41.400 mg (\cong 23 DSF à 1.800 mg) |
| Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm [®]) | | 273 | 25 mg | 6.825 mg (\cong 273 HK à 25 mg) |
| Dexamethason (Dexamethason TAD [®]) | | 29 | 40 mg | 1.160 mg (\cong 29 TAB à 40 mg) |
| Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | | | | |
| Elotuzumab (Empliciti [®]) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | 30 | 770 mg (10 mg/kg \times 77 kg) | 23.100 mg (\cong 60 DSF à 400 mg) ² |
| Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm [®]) | | 273 | 25 mg | 6.825 mg (\cong 273 HK à 25 mg) |
| Dexamethason (Dexamethason TAD [®]) | | 52 | 28 mg 40 mg | 1.720 mg (\cong 30 TAB à 8 mg und 37 TAB à 40 mg) |
| Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason | | | | |
| Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm [®]) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | 273 | 25 mg | 6.825 mg (\cong 273 HK à 25 mg) |
| Dexamethason (Dexamethason TAD [®]) | | 84 | 40 mg | 3.360 mg (\cong 84 TAB à 40 mg) |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ¹ | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|---|---|---|----------------------------------|---|
| <p>¹ Sofern in den jeweiligen Fachinformationen der Therapien keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wurde rechnerisch 1 Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.</p> <p>² Die Angaben inkludieren Verwurf.</p> <p>DSF: Durchstechflasche; FT: Filmtablette; HK: Hartkapsel; i. v.: Intravenös; KOF: Körperoberfläche; Pck: Packungen; p. o.: per oral; St.: Stück; TAB: Tablette</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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).

Die Berechnung des in Tabelle 3-13 angegebenen Jahresdurchschnittsverbrauchs für den jeweiligen Wirkstoff ergibt sich aus der Fachinformation, hier insbesondere aus den Vorgaben zu Behandlungsmodus, Dosierung und den Behandlungstagen pro Patient/pro Jahr im entsprechenden Anwendungsgebiet, wie entsprechend in Tabelle 3-9 und Tabelle 3-12 dargestellt [4-8].

Verfügbarkeit und Informationen zu den jeweiligen Packungen sind dem ABDA-Artikelstamm (Stand: 01.09.2022) entnommen.

Für Wirkstoffe, bei denen laut Fachinformation eine patientenindividuelle Dosierung entsprechend des Körpergewichts oder der Körperoberfläche (KOF) erfolgt, werden gemäß Vorgehen des G-BA standardisierte Durchschnittswerte für die Berechnung angenommen. Das dort angenommene durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen von 77 kg sowie die durchschnittliche Körpergröße von 172 cm entsprechen einem Unisex-Standardpatienten, basierend auf den aktuell verfügbaren Daten des Mikrozensus 2017 des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung [10]. Mittels der Formel von Du Bois & Du Bois [11] wird anhand der Körpergröße eine durchschnittliche KOF von 1,9 m² wie folgt berechnet:

$$\text{KOF [m}^2\text{]} = \text{Körpergewicht [kg]}^{0,425} \times \text{Körpergröße [cm]}^{0,725} \times 0,007184$$

Sofern ein haltbarkeitsbedingter Verwurf gemäß Abschnitt 6.3 und 6.6 der Fachinformation zutrifft, wird dieser gemäß bisheriger Beschlusspraxis des G-BA in der Kostendarstellung berücksichtigt [1].

Die Angabe zum Jahresdurchschnittsverbrauch erfolgt in Milligramm und Tabletten-/Kapselanzahl oder im Falle intravenöser bzw. subkutaner Darreichungsformen in Anzahl der Durchstechflaschen bzw. Fertigpens/-spritzen.

Da eine Teilung der 40 mg-Tablette Dexamethason laut Fachinformation in gleich große Dosen möglich ist, wird diese unter dem Aspekt der Wirtschaftlichkeit bevorzugt angesetzt [12].

Zu bewertendes Arzneimittel

Selinexor (Nexpovio®) in Kombination mit Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Sowohl Dauer der Anwendung als auch die Dossierungsschemata von Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason richten sich nach der Fachinformation von Nexpovio® [9].

Selinexor (Nexpovio®)

Gemäß der Fachinformation wird Selinexor 1 × wöchentlich peroral (p. o., per os) in einer Dosierung von 100 mg verabreicht [9]. Bei einer Dosis von 100 mg pro Behandlungstag und 52,1 Behandlungstagen im Jahr ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 5.210 mg, dies entspricht 260,5 Filmtabletten à 20 mg Selinexor im ersten Jahr².

Bortezomib (Bortezomib Zentiva®)

Bortezomib wird subkutan verabreicht. Die zu verabreichende Dosis des Wirkstoffs und die damit benötigte Anzahl an Einheiten werden anhand des Körpergewichts des Patienten – unter Annahme des zuvor beschriebenen Unisex-Patienten – berechnet. Bei einer Dosierung von 1,3 mg/m² und 41,7 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch von 102,999 mg im ersten Jahr [9]. Dies entspricht 41,7 Einheiten à 2,5 mg Bortezomib³.

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Dexamethason wird 2 × wöchentlich an Tag 1 und 2 in einer Dosierung von 20 mg p. o. verabreicht [9]. Bei 104,2 Behandlungstagen ergibt dies einen jährlichen Verbrauch von 2.084 mg, welcher mit 52,1 Tabletten à 40 mg abgedeckt werden kann⁴.

² 52,1 Behandlungstage × 100 mg = 5.210 mg

5 Filmtabletten à 20 mg pro Behandlungstag × 52,1 Behandlungstage = 260,5 Filmtabletten

260 Filmtabletten/Behandlungsjahr bei einer Packungsgröße von 20 Stück = 13,025 Packungen

Nachfolgende, ähnliche Berechnungen folgen dem gleichen Schema.

³ 41,7 Behandlungstage × 2,47 mg (1,3 mg/m² × 1,9 m²) = 102,999 mg

1 Einheit à 2,5 mg pro Behandlungstag × 41,7 Behandlungstage = 41,7 Einheiten

⁴ 52,1 Behandlungstage × 40 mg = 2.084 mg

0,5 Tabletten à 40 mg pro Behandlungstag × 104,2 Behandlungstage = 52,1 Tabletten

52,1 Tabletten/Behandlungsjahr bei einer Packungsgröße von 50 Stück = 1,042 Packungen

Nachfolgende, ähnliche Berechnungen folgen dem gleichen Schema.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) in Kombination mit Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Bortezomib und Dexamethason beziehen sich auf die Fachinformation von Bortezomib [4]. Gemäß den dortigen Angaben erfolgt die Behandlung in 21-Tages Zyklen.

Bortezomib (Bortezomib Zentiva®)

Die Gabe von Bortezomib erfolgt, abhängig von der Körperoberfläche, mittels intravenöser oder subkutaner Injektion. Bei einer laut Fachinformation empfohlenen Dosis von 1,3 mg/m² und Anwendung auf den zuvor beschriebenen Unisex-Patienten ergibt sich eine Dosierung von 2,47 mg pro Behandlungstag. Durch die Spanne von vier bis maximal acht Zyklen bzw. 16 bis 32 Behandlungstagen resultiert daraus ein Verbrauch von 39,52 mg bis 79,04 mg im Jahr. Dies entspricht 16 bis 32 Durchstechflaschen à 2,5 mg Bortezomib⁵.

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Die Behandlung mit Dexamethason 20 mg erfolgt an 8 Tagen p. o. in einem 21-Tages-Zyklus, maximal jedoch für 8 Zyklen. Bei 4 bis 8 Zyklen bzw. 32 bis 64 Behandlungstagen resultiert ein jährlicher Verbrauch von 640 mg – 1.280 mg. Der jährliche Verbrauch entspricht somit 16 – 32 Tabletten à 40 mg.

Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin (Caelyx®)

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Bortezomib und pegyliertem, liposomalen Doxorubicin beziehen sich auf die Fachinformation von Bortezomib [4].

Bortezomib (Bortezomib Zentiva®)

Die Gabe von Bortezomib erfolgt, abhängig von der Körperoberfläche, mittels intravenöser oder subkutaner Injektion. Bei einer laut Fachinformation empfohlenen Dosis von 1,3 mg/m² und Anwendung auf den zuvor beschriebenen Unisex-Patienten ergibt sich eine Dosierung von 2,47 mg pro Behandlungstag. Bei einer begrenzten Behandlungsdauer von 8 Zyklen und 32 Behandlungstagen resultiert hieraus ein jährlicher Verbrauch von 79,04 mg, dies entspricht einer Gabe von 32 Durchstechflaschen à 2,5 mg Bortezomib.

⁵ 16 – 32 Behandlungstage × 2,47 mg (1,3 mg/m² KOF × 1,9 m²) = 39,52 mg – 79,04 mg

1 Durchstechflasche à 2,5 mg pro Behandlungstag × 16 – 32 Behandlungstage = 16 – 32 Durchstechflaschen

Nachfolgende, ähnliche Berechnungen folgen dem gleichen Schema.

Pegyliertes, liposomales Doxorubicin (Caelyx®)

Pegyliertes, liposomales Doxorubicin wird mittels einer Infusion an Tag 4 eines 21-Tage-Zyklus für maximal 8 Zyklen verabreicht [4]. Bei einer körperoberflächenabhängigen Dosierung von 30 mg/m² KOF entspricht dies auf Basis eines Unisex-Patienten einem Verbrauch von 57 mg pro Tag und 456 mg pro Jahr. Unter Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Packungskombination wird diese Dosierung durch 8 × 50 mg- und 8 × 20 mg-Durchstechflaschen erreicht⁶.

Carfilzomib (Kyprolis®) in Kombination mit Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Carfilzomib und Dexamethason beziehen sich auf die Fachinformation von Carfilzomib [5].

Carfilzomib (Kyprolis®)

Die Gabe von Carfilzomib erfolgt intravenös (i. v.), somit ist die Dosis körperoberflächenabhängig. Unter Annahme des zuvor beschriebenen Unisex-Patienten beträgt die Dosis in der Initialphase 38 mg (bei empfohlenen 20 mg/m²), welche mit einer 30 mg und einer 10 mg-Durchstechflasche Kyprolis® abgedeckt werden⁷. Ab Tag 8 erfolgt eine Dosiserhöhung auf 56 mg/m² und somit 106,4 mg pro Tag (eine Durchstechflasche mit 60 mg, 30 mg und 2 Durchstechflaschen mit 10 mg) für 4 Tage in Zyklus 1. Ab Zyklus 2 erfolgt die Gabe an 6 Tagen ebenfalls mit 106,4 mg pro Tag⁸. Insgesamt ergibt sich in der initialen Behandlungsphase somit ein Verbrauch von 76 mg (2 Durchstechflaschen Kyprolis® à 30 mg und 2 Durchstechflaschen à 10 mg). Ab Tag 8 beträgt der Durchschnittsverbrauch 8.086,4 mg (entspricht jeweils 76 Durchstechflaschen Kyprolis® à 60 mg und 30 mg sowie 152 Durchstechflaschen à 10 mg).

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Die Behandlung mit Dexamethason wird in einer Dosierung von 20 mg an insgesamt 8 Tagen in 13 Zyklen empfohlen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch beträgt 2.080 mg, dies entspricht 52 Tabletten à 40 mg.

⁶ 8 Behandlungstage × 57 mg (30 mg/m² × 1,9 m²) pro Behandlungstag = 456 mg

1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 20 mg × 8 Behandlungstage = 8 Durchstechflaschen à 50 mg + 8 Durchstechflaschen à 20 mg

⁷ 2 Behandlungstage × 38 mg (20 mg/m² × 1,9 m²) = 76 mg

1 Durchstechflasche à 30 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg × 2 Behandlungstage = 2 Durchstechflaschen à 30 mg + 2 Durchstechflaschen à 10 mg

⁸ 76 Behandlungstage × 106,4 mg (56 mg/m² × 1,9 m²) = 8.086,90 mg

1 Durchstechflasche à 60 mg + 1 Durchstechflasche à 30 mg + 2 Durchstechflasche à 10 mg × 76 Behandlungstage = 76 Durchstechflaschen à 60 mg + 76 Durchstechflaschen à 30 mg + 152 Durchstechflaschen à 10 mg

Nachfolgende, ähnliche Berechnungen folgen dem gleichen Schema.

Carfilzomib (Kyprolis®) in Kombination mit Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason beziehen sich auf die Fachinformation von Carfilzomib [5].

Carfilzomib (Kyprolis®)

Die Gabe von Carfilzomib erfolgt i. v., somit ist die Dosis körperoberflächenabhängig. Unter Annahme des zuvor beschriebenen Unisex-Patienten beträgt die Dosis in der Initialphase 38 mg (bei empfohlenen 20 mg/m²), welche mit einer 30 mg und einer 10 mg-Durchstechflasche Kyprolis® abgedeckt werden. Ab Tag 8 erfolgt eine Dosiserhöhung auf 27 mg/m² und somit 51,3 mg pro Tag (eine Durchstechflasche mit 60 mg) für 4 Tage in Zyklus 1. Ab Zyklus 2 – 12 erfolgt die Gabe an 6 Tagen, in Zyklus 13 an 4 Tagen mit einer Dosierung von 51,3 mg pro Tag. Insgesamt ergibt sich in der initialen Behandlungsphase somit ein Verbrauch von 76 mg (2 Durchstechflaschen Kyprolis® à 30 mg und 2 Durchstechflaschen à 10 mg). Ab Tag 8 beträgt der Durchschnittsverbrauch 3.796,2 mg (entspricht jeweils 74 Durchstechflaschen Kyprolis® à 60 mg).

Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®)

Die Gabe von Lenalidomid erfolgt laut Fachinformation mit 25 mg p. o. einmal täglich. Bei 273 Behandlungstagen im Jahr ergibt sich folglich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.825 mg. Dies entspricht 273 Hartkapseln Lenalidomid Ethypharm® in einem Jahr.

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Die Behandlung mit Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg an insgesamt 4 Tagen in 13 Zyklen empfohlen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch beträgt 2.080 mg, dies entspricht 52 Tabletten à 40 mg.

Daratumumab (Darzalex®) in Kombination mit Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason beziehen sich auf die Fachinformation von Daratumumab [6].

Daratumumab (Darzalex®)

Die Behandlung mit Daratumumab erfolgt subkutan. Bei insgesamt 21 Behandlungstagen und einer Dosis pro Gabe von 1.800 mg resultiert hieraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 37.800 mg (entspricht 21 Injektionslösungen Darzalex® à 1.800 mg).

Bortezomib (Bortezomib Zentiva®)

Die Gabe von Bortezomib erfolgt, abhängig von der Körperoberfläche, mittels i. v. oder subkutaner Injektion. Bei einer laut Fachinformation empfohlenen Dosis von 1,3 mg/m² und Anwendung auf den zuvor beschriebenen Unisex-Patienten ergibt sich eine Dosierung von 2,47 mg pro Behandlungstag. Bei einer begrenzten Behandlungsdauer von 8 Zyklen und 32 Behandlungstagen resultiert hieraus ein jährlicher Verbrauch von 79,04 mg; dies entspricht einer Gabe von 32 Einheiten à 2,5 mg.

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Da an den Behandlungstagen von Daratumumab eine Prämedikation mit Dexamethason mit einer Dosierung von 20 mg p. o. vor jeder Infusion vorgesehen ist, ergibt sich eine abweichende Anzahl an Behandlungen. Die genaue Kostendarstellung von Dexamethason als Prämedikation im Kontext der Dreifachkombination mit Daratumumab ist im Abschnitt 3.3.4 (Angaben zu Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen) ausführlich dargestellt und ist somit getrennt zu berücksichtigen.

Davon gesondert wird die Gabe von Dexamethason an den Bortezomib-Zyklen mit einer Dosierung von 20 mg p. o. empfohlen. Hier ergibt sich ein jährlicher Durchschnittsverbrauch von 1.060 mg; dies entspricht 26,5 Tabletten à 40 mg.

Daratumumab (Darzalex®) in Kombination mit Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Daratumumab, Lenalidomid und Dexamethason beziehen sich auf die Fachinformation von Daratumumab [6].

Daratumumab (Darzalex®)

Die Behandlung mit Daratumumab erfolgt subkutan. Bei insgesamt 23 Behandlungstagen und einer Dosis von 1.800 mg pro Gabe resultiert hieraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 41.400 mg (entspricht 23 Injektionslösungen Darzalex® à 1.800 mg).

Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®)

Die Gabe von Lenalidomid erfolgt laut Fachinformation mit 25 mg p. o. einmal täglich. Bei 273 Behandlungstagen im Jahr ergibt sich folglich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.825 mg. Dies entspricht 273 Hartkapseln Lenalidomid Ethypharm® in einem Jahr.

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Dexamethason wird in der Dreifachkombination mit Lenalidomid und Daratumumab in einer Dosierung von 40 mg p. o. pro Behandlungstag empfohlen. Die laut Fachinformation erforderliche Prämedikation mit Dexamethason ist gesondert zu berücksichtigen. Folglich ergeben sich bei 29 Behandlungstagen ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.160 mg; dies entspricht 29 Tabletten à 40 mg.

Elotuzumab (Empliciti®) in Kombination mit Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®) und (Dexamethason TAD®)

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Elotuzumab, Lenalidomid und Dexamethason beziehen sich auf die Fachinformation von Elotuzumab [7].

Elotuzumab (Empliciti®)

Die Gabe von Elotuzumab erfolgt i. v.. Die zu verabreichende Dosis wird körpergewichtsabhängig und unter Verwendung des bereits beschriebenen Unisex-Patienten ermittelt. Die Dosierung wird laut Fachinformation über alle Behandlungszyklen hinweg mit 10 mg/kg Körpergewicht empfohlen, hieraus ergibt sich eine Dosis von 770 mg pro Behandlungstag. Bei 30 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 23.100 mg, welches wiederum 60 Durchstechflaschen Empliciti® à 400 mg entspricht.

Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®)

Die Gabe von Lenalidomid erfolgt laut Fachinformation mit 25 mg p. o. einmal täglich. Bei 273 Behandlungstagen im Jahr ergibt sich folglich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.825 mg. Dies entspricht 273 Hartkapseln à 25 mg Lenalidomid Ethypharm® in einem Jahr.

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Laut Fachinformation erfolgt die Gabe von 28 mg Dexamethason p. o. an jeweils 4 Behandlungstagen pro Zyklus, ab Zyklus 3 reduziert sich die Zahl auf 2 Behandlungstage pro Zyklus. Ab Zyklus 3 wird eine Behandlung an 2 zusätzlichen Tagen mit 40 mg p. o. empfohlen. Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.720 mg (30 Tabletten à 8 mg und 37 Tabletten à 40 mg).

Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®) in Kombination mit Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Lenalidomid und Dexamethason beziehen sich auf die Fachinformation von Lenalidomid [8].

Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®)

Die Gabe von Lenalidomid erfolgt laut Fachinformation mit 25 mg p. o. einmal täglich. Bei 273 Behandlungstagen im Jahr ergibt sich folglich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.825 mg. Dies entspricht 273 Hartkapseln à 25 mg Lenalidomid Ethypharm® in einem Jahr.

Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Für Dexamethason wird eine Dosierung von 40 mg p. o. pro Behandlungstag empfohlen. Bei insgesamt 84 Behandlungstagen ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 3.360 mg, dies entspricht 84 Tabletten à 40 mg.

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|--|---|---|
| Selinexor (Nexpovio®) Filmtablette | Nexpovio® 20 mg Filmtabletten, 20 Filmtabletten PZN: 18093491 AVP: 10.954,09 € | 10.330,02 € [1,77 € ^a ; 622,30 € ^b] |
| Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung | Bortezomib Zentiva® 2,5 mg 1 Durchstechflasche, N1 PZN: 16819104 AVP: 896,30 € | 852,53 € [1,77 € ^a ; 42,00 € ^b] |
| Carfilzomib (Kyprolis®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung | Kyprolis® 60 mg, 1 Durchstechflasche, N1 PZN: 11182843 AVP: 1.151,46 € | 1.086,56 € [1,77 € ^a ; 63,13 € ^b] |
| Carfilzomib (Kyprolis®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung | Kyprolis® 30 mg, 1 Durchstechflasche, N1 PZN: 12405570 AVP: 581,36 € | 548,03 € [1,77 € ^a ; 31,56€ ^b] |
| Carfilzomib (Kyprolis®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung | Kyprolis® 10 mg, 1 Durchstechflasche, PZN: 12405564 AVP: 201,30 € | 189,01 € [1,77 € ^a ; 10,52 € ^b] |

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|---|--|--|
| Daratumumab (Darzalex®) Injektionslösung | Darzalex® 1.800 mg Injektionslösung, 1 Stück, N1 PZN: 16354059 AVP: 5.809,83 € | 5.808,06 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b] |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette | Dexamethason TAD® 40 mg, 50 Tabletten, N2 PZN: 13721965 Festbetrag: 188,00 € | 186,23 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b] |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette | Dexamethason TAD® 40 mg, 20 Tabletten, N1 PZN: 13721959 Festbetrag: 81,55 € | 79,78 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b] |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette | Dexamethason TAD® 8 mg, 100 Tabletten, N3 PZN: 13754427 Festbetrag: 123,37 € | 121,60 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b] |
| Pegliertes, liposomales Doxorubicin (Caelyx®) Konzentrat zur Herstellung einer Infektionslösung | Caelyx® pegylated liposomal, 25 ml/50 mg, 1 Durchstechflasche, N1 PZN: 17313306 AVP: 1.973,82 € | 1.859,81 € [1,77 € ^a ; 112,24 € ^{b,c}] |
| Pegliertes, liposomales Doxorubicin (Caelyx®) Konzentrat zur Herstellung einer Infektionslösung | Caelyx® pegylated liposomal, 10 ml/20 mg, 1 Durchstechflasche, N1 PZN: 17313281 AVP: 801,89 € | 755,22 € [1,77 € ^a ; 44,90 € ^{b,c}] |
| Elotuzumab (Empliciti®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung | Empliciti® 400 mg, 1 Durchstechflasche, N1 PZN: 11617407 AVP: 1.557,88 € | 1.470,43 € [1,77 € ^a ; 85,68 € ^b] |
| Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®) Hartkapsel | Lenalidomid Ethypharm® 25 mg, 21 Hartkapseln PZN: 17629788 AVP: 81,44€ | 76,34 € [1,77 € ^a ; 3,33 € ^b] |
| ABDA-Artikelstamm: 01.09.2022 ^a Rabatt nach § 130 SGB V ^b Rabatt nach § 130a SGB V ^c Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V AVP: Apothekenverkaufspreis; FB: Festbetrag; N (1 – 3): Packungsgrößenkennzeichen; PZN: Pharmazentral- nummer | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten pro Packung aus GKV-Perspektive

Die in Tabelle 3-14 aufgeführten Präparate sind auf Ebene der Apothekenverkaufspreise (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen dargestellt. In diesem Fall werden, sofern zutreffend, folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis abgezogen:

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

Diese gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte werden sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zVT berücksichtigt.

Allgemeine Preisinformationen (mitsamt gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten) der in Tabelle 3-14 genannten Präparate, die in den jeweiligen Therapien eingesetzt werden, werden dem ABDA-Artikelstamm entnommen⁹. Die hierzu notwendigen Preisabfragen erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 01.09.2022. Die in Tabelle 3-14 aufgeführten Preise sind Grundlage für alle weiteren Berechnungen, insbesondere für die Kalkulation der Jahrestherapiekosten. Die Ermittlung der Jahrestherapiekosten wird darüber hinaus mit denen in der ABDA-Datenbank gelisteten und im Verkehr befindlichen Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Dies bedeutet, dass Packungen, die nicht im Vertrieb oder ausschließlich für den Einsatz im Krankenhaus sind oder (re-)importiert wurden, für die Kalkulation ausgeschlossen werden. Zur Darstellung der für die GKV relevanten Jahrestherapiekosten wird zudem diejenige Packung bzw. Packungskombination verwendet, die die adäquate Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs (im Falle einer Spanne) am kostengünstigsten realisiert.

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

⁹ Erforderliche Informationen zur Abgabe und Abrechnung von Arzneimitteln liefert i. d. R. der ABDA-Artikelstamm. Grundlage der dort verfügbaren Daten sind vom ABDA-Pharma-Daten-Service redaktionell bearbeitete und ergänzte Meldungen gegenüber der IFA GmbH (Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH) seitens der Hersteller.

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

In Tabelle 3-15 werden die jährlichen Arzneimittelkosten sowohl für das zu bewertende Arzneimittel, als auch für die zVT ermittelt und zusammengefasst. Grundlage der Kalkulation sind die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-13) sowie die jeweiligen Kosten der Präparate (Tabelle 3-14). Allgemein berechnen sich die Arzneimittelkosten pro Patient/pro Jahr aus den Kosten pro Packung multipliziert mit dem Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen. Die Anzahl der benötigten Packungen pro Jahr ergibt sich aus dem Jahresdurchschnittsverbrauch dividiert durch die Anzahl an Einheiten (hier: Durchstechflaschen, Hartkapseln, Tabletten) pro Packung. Die Berechnung der anfallenden Kosten erfolgt mit der ungerundeten Anzahl an Packungen. Relevant anfallender Verwurf wird bei der Berechnung der Kosten berücksichtigt.

Tabelle 3-15: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie weiterer Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Produkt | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen ^b | AM-Kosten pro Patient pro Jahr ^c |
|--|--|--|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason | | | | |
| Selinexor (Nexpovio [®]) Filmtablette | Nexpovio [®] 20 St. 20 mg PZN: 18093491 AVP: 10.954,09 € | 10.330,02 € | 260,5 Filmtabletten (\cong 13,025 Packungen) | 134.548,51 € |
| Bortezomib (Bortezomib Zentiva [®]) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung | Bortezomib Zentiva [®] 1 St. 2,5 mg (N1) PZN: 16819104 AVP: 896,30 € | 852,53 € | 41,7 Durchstechflaschen (\cong 41,7 Packungen) | 35.550,50 € |
| Dexamethason (Dexamethason TAD [®]) Tablette | Dexamethason TAD [®] 50 St. 40 mg (N2) PZN: 13721965 FB: 188,00 € | 186,23 € | 52,1 Tabletten (\cong 1,042 Packungen) | 194,05 € |
| Summe der Arzneimittelkosten für Selinexor + Bortezomib + Dexamethason | | | | 170.293,06 € |

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Produkt | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen ^b | AM-Kosten pro Patient pro Jahr ^c |
|--|---|--|--|---|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Bortezomib in Kombination mit Dexamethason | | | | |
| Bortezomib (Bortezomib Zentiva [®]) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung | Bortezomib Zentiva [®] 1 St. 2,5 mg (N1) PZN: 16819104 AVP: 896,30 € | 852,53 € | 16 – 32 Durchstechflaschen (\cong 16 – 32 Packungen) | 13.640,48 € – 27.280,96 € |
| Dexamethason (Dexamethason TAD [®]) Tablette | Dexamethason TAD [®] 20 St. 40 mg (N2) PZN: 13721959 FB: 81,55 € | 79,78 € | 16 Tabletten (\cong 1 Packung) ¹ | 79,78 € |
| | Dexamethason TAD [®] 50 St. 40 mg (N2) PZN: 13721965 FB: 188,00 € | 186,23 € | 32 Tabletten (\cong 1 Packung) ² | 186,23 € |
| Summe der Arzneimittelkosten für Bortezomib + Dexamethason | | | | 13.720,26 € – 27.467,19 € |
| Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin | | | | |
| Bortezomib (Bortezomib Zentiva [®]) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung | Bortezomib Zentiva [®] 1 St. 2,5 mg (N1) PZN: 16819104 AVP: 896,30 € | 852,53 € | 32 Durchstechflaschen (\cong 32 Packungen) | 27.280,96 € |
| Pegyliertes, liposomales Doxorubicin (Caelyx [®]) Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung | Caelyx [®] pegylated liposomal 25 ml 50 mg (N1) PZN: 17313306 AVP: 1.973,82 € | 1.859,81 € | 8 Durchstechflaschen (\cong 8 Packungen) | 14.878,48 € |
| | Caelyx [®] pegylated liposomal 10 ml 20 mg (N1) PZN: 17313281 AVP: 801,89 € | 755,22 € | 8 Durchstechflaschen (\cong 8 Packungen) | 6.041,76 € |
| Summe der Arzneimittelkosten für Bortezomib + pegyliertes, liposomales Doxorubicin | | | | 48.201,20 € |

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Produkt | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen ^b | AM-Kosten pro Patient pro Jahr ^c |
|--|---|--|--|---|
| Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason | | | | |
| Carfilzomib (Kyprolis®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung | Kyprolis® 1 St 10 mg (N1) PZN: 12405564 AVP: 201,30€ | 189,01 € | 154 Durchstechflaschen (≅ 154 Packungen) | 29.107,54 € |
| | Kyprolis® 1 St 30 mg (N1) PZN: 12405570 AVP: 581,36 € | 548,03 € | 78 Durchstechflaschen (≅ 78 Packungen) | 42.746,34 € |
| | Kyprolis® 1 St 60 mg (N1) PZN: 11182843 AVP: 1.151,46 € | 1.086,56 € | 76 Durchstechflaschen (≅ 76 Packungen) | 82.578,56 € |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette | Dexamethason TAD® 50 St. 40 mg (N2) PZN: 13721965 FB: 188,00 € | 186,23 € | 52 Tabletten (≅ 1,04 Packungen) | 193,68 € |
| Summe der Arzneimittelkosten für Carfilzomib + Dexamethason | | | | 154.626,12 € |
| Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | | | | |
| Carfilzomib (Kyprolis®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung | Kyprolis® 1 St 10 mg (N1) PZN: 12405564 AVP: 201,30 € | 189,01 € | 2 Durchstechflaschen (≅ 2 Packungen) | 378,02 € |
| | Kyprolis® 1 St 30 mg (N1) PZN: 12405570 AVP: 581,36 € | 548,03 € | 2 Durchstechflaschen (≅ 2 Packungen) | 1.096,06 € |
| | Kyprolis® 1 St 60 mg (N1) PZN: 11182843 AVP: 1.151,46 € | 1.086,56 € | 74 Durchstechflaschen (≅ 74 Packungen) | 80.405,44 € |
| Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®) Hartkapsel | Lenalidomid Ethypharm® 21 St 25 mg (N1) PZN: 17629788 AVP: 81,44 € | 76,34 € | 273 Hartkapseln (≅ 13 Packungen) | 992,42 € |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette | Dexamethason TAD® 50 St. 40 mg (N2) PZN: 13721965 FB: 188,00 € | 186,23 € | 52 Tabletten (≅ 1,04 Packungen) | 193,68 € |
| Summe der Arzneimittelkosten für Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason | | | | 83.065,62 € |

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Produkt | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen ^b | AM-Kosten pro Patient pro Jahr ^c |
|--|---|--|--|---|
| Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason | | | | |
| Daratumumab (Darzalex [®]) Injektionslösung | Darzalex [®] 1 St 1.800 mg (N1) PZN: 16354059 AVP: 5.809,83 € | 5.808,06 € | 21 Injektionslösungen (≙ 21 Packungen) | 121.969,26 € |
| Bortezomib (Bortezomib Zentiva [®]) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung | Bortezomib Zentiva [®] 1 St. 2,5 mg (N1) PZN: 16819104 AVP: 896,30 € | 852,53 € | 32 Durchstechflaschen (≙ 32 Packungen) | 27.280,96 € |
| Dexamethason (Dexamethason TAD [®]) Tablette | Dexamethason TAD [®] 50 St. 40 mg (N2) PZN: 13721965 FB: 188,00 € | 186,23 € | 26,5 Tabletten (≙ 1 Packung) ³ | 186,23 € |
| Summe der Arzneimittelkosten für Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason | | | | 149.436,45 € |
| Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | | | | |
| Daratumumab (Darzalex [®]) Injektionslösung | Darzalex [®] 1 St 1.800 mg (N1) PZN: 16354059 AVP: 5.809,83 € | 5.808,06 € | 23 Injektionslösungen (≙ 23 Packungen) | 133.585,38 € |
| Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm [®]) Hartkapsel | Lenalidomid Ethypharm [®] 21 St 25 mg (N1) PZN: 17629788 AVP: 81,44 € | 76,34 € | 273 Hartkapseln (≙ 13 Packungen) | 992,42 € |
| Dexamethason (Dexamethason TAD [®]) Tablette | Dexamethason TAD [®] 50 St. 40 mg (N2) PZN: 13721965 FB: 188,00 € | 186,23 € | 29 Tabletten (≙ 0,58 Packungen) | 108,01 € |
| Summe der Arzneimittelkosten für Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason | | | | 134.685,81 € |

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Produkt | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen ^b | AM-Kosten pro Patient pro Jahr ^c |
|--|---|--|--|---|
| Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | | | | |
| Elotuzumab (Empliciti [®]) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung | Empliciti [®] 1 St 400 mg (N1) PZN: 11617407 AVP: 1.557,88 € | 1.470,43 € | 60 Durchstechflaschen (≙ 60 Packungen) | 88.225,80 € |
| Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm [®]) Hartkapsel | Lenalidomid Ethypharm [®] 21 St 25 mg (N1) PZN: 17629788 AVP: 81,44 € | 76,34 € | 273 Hartkapseln (≙ 13 Packungen) | 992,42 € |
| Dexamethason (Dexamethason TAD [®]) Tablette | Dexamethason TAD [®] 100 St. 8 mg (N3) PZN: 13754427 FB: 123,37 € | 121,60 € | 30 Tabletten (≙ 0,3 Packungen) | 36,48 € |
| Dexamethason (Dexamethason TAD [®]) Tablette | Dexamethason TAD [®] 50 St. 40 mg (N2) PZN: 13721965 FB: 188,00 € | 186,23 € | 37 Tabletten (≙ 0,74 Packungen) | 137,81 € |
| Summe der Arzneimittelkosten für Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason | | | | 89.392,51 € |
| Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason | | | | |
| Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm [®]) Hartkapsel | Lenalidomid Ethypharm [®] 21 St 25 mg (N1) PZN:17629788 AVP: 81,44 € | 76,34 € | 273 Hartkapseln (≙ 13 Packungen) | 992,42 € |
| Dexamethason (Dexamethason TAD [®]) Tablette | Dexamethason TAD [®] 50 St. 40 mg (N2) PZN: 13721965 FB: 188,00 € | 186,23 € | 84 Tabletten (≙ 1,68 Packungen) | 312,87 € |
| Summe der Arzneimittelkosten für Lenalidomid und Dexamethason | | | | 1.305,29 € |
| ^a vgl. Tabelle 3-14 ^b vgl. Tabelle 3-13 ^c Die Berechnung erfolgt mit der ungerundeten Anzahl an Packungen. ^{1,2} Die Kombinationstherapie Bortezomib + Dexamethason ist laut Fachinformation begrenzt [4]. Es erfolgt im Folgenden keine tablettengenaue Berechnung, sondern es werden im Rahmen der Berechnung der Arzneimittelkosten vollständige Packungen angesetzt. ³ Die Gabe des Kombinationspartners Dexamethason ist an die Therapiedauer von Bortezomib gekoppelt. Da Bortezomib eine begrenzte Therapiedauer laut Fachinformation aufweist, werden keine tablettengenaue Berechnungen vorgenommen, sondern vollständige Packungen zur Berechnung der Arzneimittelkosten berücksichtigt. AM: Arzneimittel; AVP: Apothekenverkaufspreis; FB: Festbetrag; N (1 – 3): Packungsgrößenkennzeichen; PZN: Pharmazentralnummer | | | | |

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|---|--|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason | | | | |
| Selinexor (Nexpovio®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an | - | - |
| Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) | | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an | - | - |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) | | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an | - | - |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Bortezomib in Kombination mit Dexamethason | | | | |
| Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an | - | - |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) | | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an | - | - |
| Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Dexamethason | | | | |
| Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an | - | - |
| Pegyliertes, lyposomales Doxorubicin (Caelyx®) | | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an | - | - |
| Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason | | | | |
| Carfilzomib (Kyprolis®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an | - | - |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) | | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an | - | - |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe | 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 |
|--|---|--|--|---|
| Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | | | | |
| Carfilzomib (Kyprolis®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an. | - | - |
| | | Voruntersuchung: HBs-Antigen (GOP 32781) | Einmalig vor Behandlungsbeginn mit Kyprolis® | 1 |
| | | Voruntersuchung: anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) | Einmalig vor Behandlungsbeginn mit Kyprolis® | 1 |
| | | Voruntersuchung: anti-HBc-Antikörper (GOP 32614) | Einmalig vor Behandlungsbeginn mit Kyprolis® | 1 |
| | | Voruntersuchung: HBV-DNA (GOP 32823) | Einmalig vor Behandlungsbeginn mit Kyprolis® | 1 |
| Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®) | | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an. | - | - |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) | | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an. | - | - |
| Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason | | | | |
| Daratumumab (Darzalex®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | Prämedikation: Dexamethason (i. v./p. o.) | Gabe jeweils vor einer Darzalex®-Infusion: Woche 1: 1 Anwendung/Woche (i. v.) Woche 2 – 9: 1 Anwendung/Woche (p. o.) Woche 10 – 24: 1 Anwendung alle 3 Wochen (p. o.) Ab Woche 25: 1 Anwendung alle 4 Wochen (p. o.) | 1 (i. v.) 20 (p. o.) |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe | 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 |
|--|--|--|---|---|
| | | Prämedikation: Dimetinden (i. v.) | Gabe jeweils vor einer Darzalex®-Infusion: Woche 1 – 9: 1 Anwendung/Woche Woche 10 – 24: 1 Anwendung alle 3 Wochen Ab Woche 25: 1 Anwendung alle 4 Wochen | 21 |
| | | Prämedikation: Paracetamol (p. o.) | Gabe jeweils vor einer Darzalex®-Infusion: Woche 1 – 9: 1 Anwendung/Woche Woche 10 – 24: 1 Anwendung alle 3 Wochen Ab Woche 25: 1 Anwendung alle 4 Wochen | 21 |
| | | Voruntersuchung: HBs-Antigen (GOP 32781) | Einmalig vor Behandlungsbeginn mit Darzalex® | 1 |
| | | Voruntersuchung: anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) | Einmalig vor Behandlungsbeginn mit Darzalex® | 1 |
| | | Voruntersuchung: anti-HBc-Antikörper (GOP 32614) | Einmalig vor Behandlungsbeginn mit Darzalex® | 1 |
| | | Voruntersuchung: HBV-DNA (GOP 32823) | Einmalig vor Behandlungsbeginn mit Darzalex® | 1 |
| | | Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an. | - |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an. | - | - | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe | 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 |
|--|---|---|---|---|
| Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | | | | |
| Daratumumab (Darzalex®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | Prämedikation: Dexamethason (i. v./p. o.) | Gabe jeweils vor einer Darzalex®-Infusion: Woche 1: 1 Anwendung/Woche (i. v.) Woche 2 – 8: 1 Anwendung/Woche (p. o.) Woche 9 – 24: 1 Anwendung alle 2 Wochen (p. o.) Ab Woche 25: 1 Anwendung alle 4 Wochen (p. o.) | 1 (i. v.) 22 (p. o.) |
| | | Prämedikation: Dimetinden (i. v.) | Gabe jeweils vor einer Darzalex®-Infusion: Woche 1 – 8: 1 Anwendung/Woche Woche 9 – 24: 1 Anwendung alle 2 Wochen Ab Woche 25: 1 Anwendung alle 4 Wochen | 23 |
| | | Prämedikation: Paracetamol (p. o.) | Gabe jeweils vor einer Darzalex®-Infusion: Woche 1 – 8: 1 Anwendung/Woche Woche 9 – 24: 1 Anwendung alle 2 Wochen Ab Woche 25: 1 Anwendung alle 4 Wochen | 23 |
| | | Postmedikation: Dexamethason (p. o.) | Gabe jeweils vor einer Darzalex®-Infusion: Woche 1 – 8: 1 Anwendung/Woche Woche 9 – 24: 1 Anwendung alle 2 Wochen Ab Woche 25: 1 Anwendung alle 4 Wochen | 23 |

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe | 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 |
|--|--|--|--|---|
| | | Voruntersuchung: HBs-Antigen (GOP 32781) | Einmalig vor Behandlungsbeginn mit Darzalex® | 1 |
| | | Voruntersuchung: anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) | Einmalig vor Behandlungsbeginn mit Darzalex® | 1 |
| | | Voruntersuchung: anti-HBc-Antikörper (GOP 32614) | Einmalig vor Behandlungsbeginn mit Darzalex® | 1 |
| | | Voruntersuchung: HBV-DNA (GOP 32823) | Einmalig vor Behandlungsbeginn mit Darzalex® | 1 |
| Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®) | | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an. | - | - |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) | | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an. | - | - |

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe | 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 |
|--|---|---|--|---|
| Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | | | | |
| Elotuzumab (Empliciti®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | Prämedikation: Dexamethason (i. v.) | Gabe jeweils vor einer Empliciti®-Infusion: Zyklus 1 + 2: 4 Anwendungen je Zyklus Ab Zyklus 3: 2 Anwendungen je Zyklus | 30 |
| | | Prämedikation: Dimetinden (i. v.) | Gabe jeweils vor einer Empliciti®-Infusion: Zyklus 1 + 2: 4 Anwendungen je Zyklus Ab Zyklus 3: 2 Anwendungen je Zyklus | 30 |
| | | Prämedikation: Cimetinden (i. v.) | Gabe jeweils vor einer Empliciti®-Infusion: Zyklus 1 + 2: 4 Anwendungen je Zyklus Ab Zyklus 3: 2 Anwendungen je Zyklus | 30 |
| | | Prämedikation: Paracetamol (p. o.) | Gabe jeweils vor einer Empliciti®-Infusion: Zyklus 1 + 2: 4 Anwendungen je Zyklus Ab Zyklus 3: 2 Anwendungen je Zyklus | 30 |
| Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®) | | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an. | - | - |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) | | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an. | - | - |

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe | 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 |
|---|---|--|--|---|
| Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason | | | | |
| Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an. | - | - |
| | | Voruntersuchung: HBs-Antigen (GOP 32781) | Einmalig vor Behandlungsbeginn mit Lenalidomid Ethypharm® | 1 |
| | | Voruntersuchung: anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) | Einmalig vor Behandlungsbeginn mit Lenalidomid Ethypharm® | 1 |
| | | Voruntersuchung: anti-HBc-Antikörper (GOP 32614) | Einmalig vor Behandlungsbeginn mit Lenalidomid Ethypharm® | 1 |
| | | Voruntersuchung: HBV-DNA (GOP 32823) | Einmalig vor Behandlungsbeginn mit Lenalidomid Ethypharm® | 1 |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) | | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an. | - | - |
| DNA: Desoxyribonukleinsäure; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; HBV: Hepatitis B-Virus; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; i. v.: intravenös; p. o.: peroral (per os) | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Im folgenden Abschnitt werden jene zusätzlichen GKV-Leistungen dargestellt und näher erläutert, die bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT anfallen. Die in Tabelle 3-16 aufgeführten Angaben beziehen sich darüber hinaus auf § 4 Abs. 8 AM-NutzenV, laut dem die Aufstellung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformationen darzustellen sind, wenn regelhaft Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT vorliegen.

Gemäß Vorgaben des G-BA werden hierbei lediglich Kosten aufgeführt, die unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen. Somit werden z. B. ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation (wie beispielsweise Infusionsbestecke oder Infusionsbehältnisse), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolges oder des Krankheitsverlaufes sowie für Routineuntersuchungen (z. B. Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen nicht berücksichtigt.

Hieraus ergeben sich folgende zusätzliche GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zVT:

Zu bewertendes Arzneimittel

Selinexor (Nexpovio®) in Kombination mit Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel bzw. die Kombinationstherapie an. Laut Fachinformation ist zwar vor und während der Behandlung mit Selinexor eine prophylaktische Begleitbehandlung mit einem 5-HT₃-Antagonisten und/oder anderen Antiemetika vorzusehen, jedoch kann daraus nicht pauschal auf den tatsächlichen Einsatz geschlossen werden. Des Weiteren wären die entstehenden Kosten nicht quantifizierbar.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Daratumumab (Darzalex®) in Kombination mit Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) und Dexamethason (Dexamethason TAD) bzw. Daratumumab (Darzalex®) in Kombination mit Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Die Angaben in der Fachinformation von Darzalex® sehen im Rahmen einer Kombinationstherapie eine Prä- und Postmedikation vor, um infusionsbedingte Reaktionen (IRR) zu reduzieren [6]. Die Häufigkeit der Anwendung orientiert sich an den Angaben zum Behandlungsmodus in Abschnitt 3.3.1 bzw. an der Applikationsfrequenz von Daratumumab.

Laut Fachinformation soll vor (bzw. nach) jeder Darzalex[®]-Infusion folgende Medikation verabreicht werden:

- Prämedikation
 - Dexamethason (oder Äquivalent) in einer Dosierung von 20 mg i. v. oder p. o.,
 - Antihistaminikum: Diphenhydramin (25 – 50 mg i. v. oder p. o. Diphenhydramin oder Äquivalent),
 - Paracetamol (650 – 1.000 mg p. o.).

In der Kombinationstherapie von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wird laut Fachinformation zusätzlich eine Postmedikation empfohlen:

- Dexamethason (oder Äquivalent) in einer Dosierung von 20 mg p. o..

Für die Kombinationspartner Bortezomib bzw. Lenalidomid und Dexamethason fallen keine zusätzlichen GKV-Kosten für die Prä- oder Postmedikation an.

Elotuzumab (Empliciti[®]) in Kombination mit Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm[®]) und (Dexamethason TAD[®])

Laut Fachinformation von Empliciti[®] ist bei der Anwendung von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason eine Prämedikation vorgesehen, ebenfalls mit dem Ziel, infusionsbedingte Reaktionen zu reduzieren [7]. Da in den Angaben zur Behandlungsdauer (wie in Abschnitt 3.3.1 erläutert) keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Anzahl an Zyklen rechnerisch auf 1 Jahr standardisiert.

Folgende Medikation ist vor jeder Empliciti[®]-Infusion vorgesehen:

- Dexamethason 8 mg i. v.,
- H1-Antihistaminikum: Diphenhydramin (25 – 50 mg i. v. oder p. o.) oder ein äquivalentes H1-Antihistaminikum (hier: Dimetinden i. v.),
- H2-Antihistaminikum: Ranitidin (50 mg i. v. oder 150 mg p. o.) oder ein äquivalentes H2-Antihistaminikum (hier: Cimetidin i. v.),
- Paracetamol (650 – 1.000 mg p. o.).

Für die Kombinationspartner Lenalidomid und Dexamethason fallen keine Kosten zusätzlichen GKV-Kosten für Prä- oder Postmedikation an.

Kombinationstherapien mit Carfilzomib, Daratumumab und Lenalidomid

Bei einer Therapie mit Carfilzomib, Daratumumab oder Lenalidomid fallen gemäß Fachinformation von Darzalex[®], Kyprolis[®] und Lenalidomid Ethypharm[®] zusätzlich die Kosten einer Testung auf das Vorliegen einer HBV(Hepatitis-B-Virus)-Infektion an (= serologische Stufendiagnostik), bevor die Behandlung begonnen werden kann [5, 6, 8] (siehe. Tabelle 3-19). Die Berücksichtigung dieser Untersuchungen entspricht dem Vorgehen des G-BA im Beschluss von Elotuzumab [1].

Zusammengefasst fallen in der serologischen Stufendiagnostik folgende Untersuchungen an [1, 13, 14]:

- HBs-Antigen (HBs: Hepatitis-B-surface; Gebührenordnungsposition [GOP] 32781),
- Anti-HBs-Antikörper (GOP 32617)¹⁰,
- Anti-HBc-Antikörper (HBc: Hepatitis-B-core; GOP 32614),
- Hepatitis B-Virus (HBV)-Desoxyribonukleinsäure (DNA) (GOP 32823)¹¹.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 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.

¹⁰ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv sind.

¹¹ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|--|-----------------------------|
| Prämedikation: Dexamethason 4 mg (i. v.) ¹ | 2,44 € |
| Prämedikation: Dexamethason 8 mg (i. v.) | 1,84 € |
| Prämedikation/Postmedikation: Dexamethason 20 mg (p. o.) | 1,86 € |
| Prämedikation: Dimetinden (i. v.) | 3,26 € |
| Prämedikation: Cimetidin (i. v.) | 1,76 € |
| Prämedikation: Paracetamol (p. o.) | 0,05 € - 0,07 € |
| Voruntersuchung: HBs-Antigen (GOP 32781) | 5,50 € |
| Voruntersuchung: anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) | 5,50 € |
| Voruntersuchung: anti-HBc-Antikörper (GOP 32614) | 5,90 € |
| Voruntersuchung: HBV-DNA (GOP 32823) | 89,50 € |

¹ Um die geforderte Wirkstärke von 20 mg für Dexamethason (intravenös) zu erreichen, sind 5 Ampullen à 4 mg Dexamethason notwendig.

DNA: Desoxyribonukleinsäure; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; HBV: Hepatitis B-Virus; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; i. v.: intravenös; p. o.: peroral (per os)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-18: Kosten pro Anwendung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in der Prä- und Postmedikation

| Wirkstoff | Geforderte Wirkstärke gemäß Fachinformation | Auf dem Markt befindliche erstattungsfähige Packung, Wirkstärke und Einheit | Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Verbrauch für die Ermittlung der Kosten pro Anwendung | Kosten pro Anwendung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^e |
|----------------------|---|---|---|---|--|
| Dexamethason (p. o.) | 20 mg | Dexamethason TAD [®] 40 mg, 50 Tabletten, N2, PZN: 13721965; FB: 188,00 € | 186,23 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b] | 0,5 Tabletten à 40 mg | 1,86 € |
| Dexamethason (i. v.) | 8 mg | DEXA 8 mg inject Jenapharm [®] , 10 Ampullen, N3, PZN: 08704404, FB: 20,35 € | 18,42 € [1,77 € ^a ; 0,16 € ^b] | 1 Ampulle à 8 mg | 1,84 € |

| Wirkstoff | Geforderte Wirkstärke gemäß Fachinformation | Auf dem Markt befindliche erstattungsfähige Packung, Wirkstärke und Einheit | Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Verbrauch für die Ermittlung der Kosten pro Anwendung | Kosten pro Anwendung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^e |
|---------------------|---|--|--|---|--|
| | 20 mg | Dexamethason-mp [®] 5 × 4mg/1 ml Inj.-Lösung, PZN: 5040694, FB: 14,22 € | 12,22 € [1,77 € ^a ; 0,23 € ^b] | 5 Ampullen à 4 mg | 12,22 € |
| Dimetinden (i. v.) | 7,7 ml (1 ml/10 kg KG) | Histakut [®] Dimetindenmaleat 1 mg/ml Inj.-Lösung, 5 Ampullen, N1, PZN: 14039916, AVP: 23,67 € | 16,32 € [1,77 € ^a ; 0,69 € ^b ; 4,89 € ^c] | 2 Ampullen à 4 mg | 6,53 € |
| Cimetidin (i. v.) | 385 mg (5 mg/kg KG) | H2 Blocker-ratiopharm [®] 200 mg/2 ml Injekt.-Lsg.Amp., 10 Ampullen, N2, PZN: 04109633, FB: 19,77 € | 17,60 € [1,77 € ^a ; 0,40 € ^d] | 2 Ampullen à 200 mg | 3,52 € |
| Paracetamol (p. o.) | 650 mg ^f (500 mg – 1000 mg) | VIVIMED gegen Fieber und Kopfschmerz Tabletten 500 mg Tabletten, 20 Tabletten, N2, PZN: 00410353, FB: 1,50 € | 0,94 € [0,30 € ^a ; 0,26 € ^b] | 1 Tablette à 500 mg | 0,05 € |
| | | Paracetamol-ratiopharm [®] 1.000 mg Tabletten, 10 Tabletten, N1, PZN: 09263936, FB: 1,06 € | 0,72 € [0,18 € ^a ; 0,16 € ^b] | 1 Tablette à 1000 mg | 0,07 € |

ABDA-Artikelstamm: 01.09.2022

^a Rabatt nach § 130 SGB V^b Rabatt nach § 130a SGB V^c Rabatt nach § 130a Abs. 3a und 3b SGB V^d Gemäß dem Leitfaden zur Definition des Generikaabschlages nach § 130a Abs. 3b SGB V handelt es sich hierbei um Fertigarzneimittel mit einer solitären Marktstellung; die betreffenden Packungen sind daher abschlagsbefreit

| Wirkstoff | Geforderte Wirkstärke gemäß Fachinformation | Auf dem Markt befindliche erstattungsfähige Packung, Wirkstärke und Einheit | Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Verbrauch für die Ermittlung der Kosten pro Anwendung | Kosten pro Anwendung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^e |
|---|---|---|---|---|--|
| ^e Dargestellt sind die gerundeten Werte. Die Berechnung der Zusatzkosten in Tabelle 3-19 erfolgt jedoch mit den ungerundeten Werten. ^f Da die in der Fachinformation empfohlene Dosierung von 650 mg Paracetamol in der Prämedikation nicht durch Tabletten erreicht werden kann, wird auf eine Dosierung von 500 – 1.000 mg zurückgegriffen. AVP: Apothekenverkaufspreis; FB: Festbetrag; i. v.: intravenös; p. o.: peroral (per os); PZN: Pharmazentralnummer | | | | | |

Die Auswahl der relevanten Packungen, die laut Fachinformation als Prä- bzw. Postmedikation für die Therapien vorgesehen sind, folgt der unter Abschnitt 3.3.3 beschriebenen Methodik. Die Preisabfragen aus dem ABDA-Artikelstamm erfolgten am 01.09.2022.

Zu bewertendes Arzneimittel

Selinexor (Nexpovio®) in Kombination mit Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel bzw. die Kombinationstherapie an. Laut Fachinformation ist zwar vor und während der Behandlung mit Nexpovio® eine prophylaktische Begleitbehandlung mit einem 5-HT3-Antagonisten (5-HT3: 5-Hydroxytryptamin-3) und/oder anderen Antiemetika vorzusehen, jedoch kann daraus nicht pauschal auf den tatsächlichen Einsatz geschlossen werden. Des Weiteren wären die entstehenden Kosten nicht quantifizierbar.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Daratumumab (Darzalex®) in Kombination mit Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) und Dexamethason (Dexamethason TAD) bzw. Daratumumab (Darzalex®) in Kombination mit Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®) und Dexamethason (Dexamethason TAD®)

Dexamethason

Laut Fachinformation von Darzalex® ist eine Prämedikation mit Dexamethason in einer Dosierung von 20 mg intravenös oder äquivalent (hier: peroral) vor jeder Infusion erforderlich [6]. Vor der ersten Infusion ist eine intravenöse Gabe mit Dexamethason gefordert, erst danach kann gemäß Fachinformation eine orale Gabe erfolgen. Da die wirtschaftlichste Alternative die orale Applikation darstellt, wird diese im Folgenden angewendet. Zusätzlich ist bei einer Kombination von Daratumumab mit Lenalidomid und Dexamethason eine Postmedikation mit Dexamethason in einer Dosierung von 20 mg nach jeder Infusion von Daratumumab vorgesehen, hier wird aufgrund der Wirtschaftlichkeit ebenfalls die orale Darreichungsform angesetzt.

Für die Gabe der geforderten intravenösen Prämedikation vor der ersten Infusion wird, wie in Tabelle 3-18 angegeben, eine Packung mit 5 Ampullen à 4 mg Dexamethason herangezogen, um die geforderte Dosierung von 20 mg zu erreichen. Hierbei verursacht eine Ampulle à 4 mg Dexamethason Kosten in Höhe von 2,44 € (2,44 € = 12,22 € pro Packung à 5 Ampullen). Pro Anwendung sind 5 Ampullen à 4 mg notwendig, somit belaufen sich die Kosten pro Anwendung auf 12,22 €. Ab dem zweiten Tag wird aufgrund der Wirtschaftlichkeit die orale Darreichungsform herangezogen, im vorliegenden Fall eine N2-Packung mit 50 Tabletten à 40 mg. Unter Berücksichtigung der Teilbarkeit der 40 mg-Tablette entstehen somit pro Anwendung Kosten in Höhe von 1,8623 € (= 186,23 € pro Packung/50 Tabletten pro Packung/2).

Dimetinden

Laut Fachinformation von Darzalex[®] ist ebenfalls eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum vor jeder Infusion erforderlich [6]. Da die Anwendung von Diphenhydramin in einer Dosierung von 25 – 50 mg p. o. oder i. v. nicht mit den auf dem Markt befindlichen Diphenhydramin-Präparaten erreicht werden kann, wird auf ein äquivalentes Antihistaminikum zurückgegriffen. Entsprechend dem Vorgehen des G-BA in den Beschlüssen von Elotuzumab [1] und Daratumumab [2] wird der Wirkstoff Dimetinden herangezogen.

In der Fachinformation von Darzalex[®] ist keine entsprechende Dosierungsempfehlung angegeben, sodass die Empfehlung der Fachinformation von Dimetinden als Grundlage dient [15]. Hieraus ergibt sich eine empfohlene Dosierung von 1 mg/10 kg Körpergewicht. Dies wiederum entspricht unter Annahme eines Unisex-Standardpatienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77 kg einem Verbrauch pro Anwendung von 7,7 mg. Diese Dosierung pro Anwendung wird durch 2 Ampullen Histakut Dimetindenmaleat[®] à 4 mg erreicht, daraus entstehen Kosten in Höhe von 6,528 € (16,32 € pro Packung/5 Ampullen pro Packung × 2 Ampullen pro Anwendung).

Paracetamol

Bei einer Therapie mit Daratumumab ist laut Fachinformation von Darzalex[®] zusätzlich eine Prämedikation mit Paracetamol in einer Dosierung von 650 – 1.000 mg vorgesehen [6]. Laut Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV) Anlage 1 (zu § 1 Nr. 1 und § 5) ist die Erstattungsfähigkeit von Paracetamol dann ausgeschlossen, wenn die orale Anwendung zur symptomatischen Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen und/oder Fieber in einer Gesamtwirkstoffmenge bis zu 10 g nicht überschritten wird. Im vorliegenden Fall ist jedoch davon auszugehen, dass diese Gesamtwirkstoffmenge überschritten wird, daher werden die Kosten der Anwendung von Paracetamol als eine erstattungsfähige zusätzliche GKV-Leistung angesetzt. Dies entspricht dem Vorgehen des G-BA in den Nutzenbewertungsverfahren zu Idelasib (D-135) [16] sowie Elotuzumab [1].

Die in der Fachinformation geforderte Dosierung von 650 mg Paracetamol ist hierbei durch die auf dem deutschen Markt befindlichen Wirkstärken nicht abbildbar bzw. durch Tabletten erreichbar. Darum wird für die Ermittlung der Kosten wiederum in Anlehnung auf das Vorgehen des G-BA im Beschluss von Elotuzumab zurückgegriffen und eine Spanne von 500 mg – 1.000 mg angesetzt. Die untere Spanne (500 mg) wird dabei mit einer N2-Packung mit 20 Tabletten à 500 mg erreicht. Die Kosten belaufen sich hierbei auf 0,047 € pro Anwendung (0,94 € pro Packung/20 Tabletten pro Packung). In der oberen Spanne wird eine N1-Packung mit 1.000 mg angesetzt, bei der Kosten in Höhe von 0,072 € pro Anwendung entstehen (0,72 € pro Packung/10 Tabletten pro Packung).

Elotuzumab (Empliciti®) in Kombination mit Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®) und (Dexamethason TAD®)

Dexamethason

Die Fachinformation von Empliciti® fordert eine Prämedikation mit Dexamethason in einer Dosierung von 8 mg i. v. vor jeder Infusion mit Elotuzumab [7]. Hierbei wird gemäß Wirtschaftlichkeitsgebot eine N3-Packung mit 10 Ampullen à 8 mg Dexamethason herangezogen. Pro Einheit entstehen somit Kosten in Höhe von 1,842 € (18,42 € pro Packung/10 Ampullen pro Packung). Da pro Anwendung eine Ampulle notwendig ist, entsprechen die Kosten pro Einheit den Kosten der Anwendung.

Dimetinden

Laut Fachinformation von Empliciti® ist ebenfalls eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum vor jeder Infusion erforderlich [7]. Nähere Informationen zur Auswahl des Antihistaminikums und der hinzugezogenen Dosierungsempfehlungen sind bereits im Kontext der Daratumumab-Prämedikation vermerkt (s. o.).

Die Dosierung von 7,7 mg pro Anwendung wird durch 2 Ampullen Histakut Dimetindenmaleat® à 4 mg erreicht, daraus entstehen Kosten in Höhe von 6,528 € (16,32 € pro Packung/5 Ampullen pro Packung × 2 Ampullen pro Anwendung).

H2-Antihistaminikum (Cimetidin)

Im Rahmen einer Elotuzumab-Therapie ist zudem die Gabe eines H2-Antihistaminikums als Prämedikation vorgesehen [7]. Die Fachinformation sieht hierzu 50 mg Ranitidin i. v., 150 mg p. o. oder ein äquivalentes H2-Antihistaminikum vor. Da sich zum Zeitpunkt der Preisabfrage keine Packung Ranitidin auf dem deutschen Markt befindet, wird auf ein alternatives H2-Antihistaminikum zurückgegriffen [17]. Mit Blick auf die Fachinformation ist lediglich Cimetidin als Prämedikation zur Vermeidung anaphylaktoider Reaktionen in einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht angezeigt [18]. Bei einem Unisex-Standardpatienten ergibt sich somit ein Verbrauch von 385 mg, dies kann wiederum von 2 Ampullen à 200 mg erreicht werden. Die Kosten pro Einheit belaufen sich auf 1,76 € (17,60 € pro Packung/10 Ampullen pro Packung), die Kosten pro Anwendung hingegen auf 3,52 €.

Paracetamol

Bei einer Therapie mit Elotuzumab ist laut Fachinformation von Empliciti® zusätzlich eine Prämedikation mit Paracetamol vorgesehen [7], in gleicher Dosierung wie im Kontext der Daratumumab-Prämedikation bereits erläutert (s. o.). Die untere Spanne (500 mg) wird dabei mit einer N2-Packung mit 20 Tabletten à 500 mg erreicht. Die Kosten belaufen sich hierbei auf 0,047 € pro Anwendung (0,94 € pro Packung/20 Tabletten pro Packung). In der oberen Spanne (1.000 mg) wird eine N1-Packung mit 1.000 mg angesetzt, bei der Kosten in Höhe von 0,072 € pro Anwendung entstehen (0,72 € pro Packung/10 Tabletten pro Packung).

Kombinationstherapien mit Carfilzomib, Daratumumab und Lenalidomid

Bei einer Therapie mit Carfilzomib, Daratumumab oder Lenalidomid fallen gemäß Fachinformation von Darzalex®, Kyprolis® und Lenalidomid Ethypharm® [5, 6, 8] zusätzlich die Kosten einer Testung auf das Vorliegen einer HBV-Infektion an, bevor die Behandlung begonnen werden kann [13]. Dies entspricht dem Vorgehen des G-BA im Beschluss von Elotuzumab [1].

Zusammengefasst fallen in der serologischen Stufendiagnostik folgende Kosten pro Untersuchungen an [1, 13, 14]:

- HBs-Antigen (GOP 32781) – 5,50 €,
- Anti-HBs-Antikörper (GOP 32617)¹² – 5,50 €,
- Anti-HBc-Antikörper (GOP 32614) – 5,90 €,
- HBV-DNA (GOP 32823)¹³ – 89,50 €.

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (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.

¹² Nur wenn HBs- Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv sind.

¹³ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|--|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason | | | |
| Selinexor (Nexpovio®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an | - |
| Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) | | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an | - |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) | | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an | - |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Bortezomib in Kombination mit Dexamethason | | | |
| Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an | - |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) | | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an | - |
| Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Dexamethason | | | |
| Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an | - |
| Pegyliertes, liposomales Doxorubicin (Caelyx®) | | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an | - |
| Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason | | | |
| Carfilzomib (Kyprolis®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an | - |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) | | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an | - |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|--|---|---|---|
| Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | | | |
| Carfilzomib (Kyprolis®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | Voruntersuchung: HBs-Antigen (GOP 32781) | 5,50 € |
| | | Voruntersuchung: anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) | 5,50 € |
| | | Voruntersuchung: anti-HBc-Antikörper (GOP 32614) | 5,90 € |
| | | Voruntersuchung: HBV-DNA (GOP 32823) | 89,90 € |
| Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®) | | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an | - |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) | | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an | - |
| Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason | | | |
| Daratumumab (Darzalex®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | Prämedikation: Dexamethason (i. v./p. o.) | 49,47 € |
| | | Prämedikation: Dimetinden (i. v.) | 137,09 € |
| | | Prämedikation: Paracetamol (p. o.) | 500 mg: 0,99 € 1.000 mg: 1,51 € |
| | | Voruntersuchung: HBs-Antigen (GOP 32781) | 5,50 € |
| | | Voruntersuchung: anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) | 5,50 € |
| | | Voruntersuchung: anti-HBc-Antikörper (GOP 32614) | 5,90 € |
| | | Voruntersuchung: HBV-DNA (GOP 32823) | 89,90 € |
| Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) | | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an | - |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) | | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an | - |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|--|---|--|---|
| Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | | | |
| Daratumumab (Darzalex®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | Prämedikation: Dexamethason (i. v./p. o.) | 53,19 € |
| | | Prämedikation: Dimetinden (i. v.) | 150,14 € |
| | | Prämedikation: Paracetamol (p. o.) | 500 mg: 1,08 € 1.000 mg: 1,66 € |
| | | Postmedikation: Dexamethason (p. o.) | 42,83 € |
| | | Voruntersuchung: HBs-Antigen (GOP 32781) | 5,50 € |
| | | Voruntersuchung: anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) | 5,50 € |
| | | Voruntersuchung: anti-HBc-Antikörper (GOP 32614) | 5,90 € |
| | | Voruntersuchung: HBV-DNA (GOP 32823) | 89,90 € |
| | | Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) | |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) | | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an | - |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|--|---|---|---|
| Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | | | |
| Elotuzumab (Empliciti®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | Prämedikation: Dexamethason (i. v.) | 55,26 € |
| | | Prämedikation: Dimetinden (i. v.) | 195,84 € |
| | | Prämedikation: Cimetinden (i. v.) | 105,60 € |
| | | Prämedikation: Paracetamol (p. o.) | 500 mg: 1,41 € 1.000 mg: 2,16 € |
| | | Voruntersuchung: HBs-Antigen (GOP 32781) | 5,50 € |
| | | Voruntersuchung: anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) | 5,50 € |
| | | Voruntersuchung: anti-HBc-Antikörper (GOP 32614) | 5,90 € |
| | | Voruntersuchung: HBV-DNA (GOP 32823) | 89,90 € |
| Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®) | | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an | - |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) | | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an | - |

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|---|---|---|---|
| Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason | | | |
| Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®) | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | Voruntersuchung: HBs-Antigen (GOP 32781) | 5,50 € |
| | | Voruntersuchung: anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) | 5,50 € |
| | | Voruntersuchung: anti-HBc-Antikörper (GOP 32614) | 5,50 € |
| | | Voruntersuchung: HBV-DNA (GOP 32823) | 5,90 € |
| | | Voruntersuchung: HBs-Antigen (GOP 32781) | 89,90 € |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) | | Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an | - |
| DNA: Desoxyribonukleinsäure; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; HBV: Hepatitis B-Virus; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; i. v.: intravenös; p. o.: peroral (per os) | | | |

Sonstige GKV-Kosten

Im folgenden Abschnitt sollen die sonstigen GKV-Kosten abgebildet werden. Hierunter zählen die pauschalen Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen bezüglich der Arzneimittelzubereitung, die über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehen. Die Veranschlagung dieser Kosten entspricht der Vorgehensweise des G-BA [1, 2, 19].

Die Angaben zu Kosten sonstiger GKV-Leistungen stammen aus der sogenannten Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, Anlage 3) [20-23]. Die Angabe zur Häufigkeit der Kosten sonstiger GKV-Leistungen basieren auf der Häufigkeit der Gaben derjenigen Therapien, die eine parentale Zubereitung erfordern.

Die pauschalen Zuschläge beziehen sich auf die aktuell gültige Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe, letztmalig durch den Schiedsspruch vom 19.01.2018 rückwirkend geändert zum 01.11.2017. Sie sind wie folgt abzurechnen: „Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 € abrechnungsfähig. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig.“

Darauf basierend wird die Kostendarstellung aller Arzneimittel, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorzunehmen ist, ein entsprechender pauschaler Zuschlag von 71,00 € bzw. 81,00 € pro applikationsfertige Zubereitung angerechnet, wie in Tabelle 3-20 und Tabelle 3-21 dargestellt.

Tabelle 3-20: Sonstige GKV-Leistung – Kosten pro Anwendung

| Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung | Kosten pro Anwendung Leistung in Euro |
|--|---------------------------------------|
| Zuschlag für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit | 71,00 € |
| Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81,00 € |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung | |

Tabelle 3-21: Sonstige GKV-Leistungen – Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten pro Anwendung in Euro | Anzahl pro Zyklus | Anzahl Leistungen pro Patient pro Jahr | Kosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|--|---|------------------------------|--|--|-------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason | | | | | |
| Selinexor (Nexpovio®) Filmtablette | Nicht zutreffend | | | | |
| Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen Lösung | 81,00 € | An Tag 1 eines 28-Tages Zyklus (gefolgt von einer Woche Pause) | 41,7 | 3.377,70 € |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette | Nicht zutreffend | | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Bortezomib in Kombination mit Dexamethason | | | | | |
| Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81,00 € | 4 Anwendungen je Zyklus | 16 – 32 | 1.296,00 € – 2.592,00 € |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette | Nicht zutreffend | | | | |
| Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Dexamethason | | | | | |

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

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten pro Anwendung in Euro | Anzahl pro Zyklus | Anzahl Leistungen pro Patient pro Jahr | Kosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|---|---|------------------------------|---|--|-------------------------------------|
| Bortezomib (Bortezomib Zentiva®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81,00 € | 4 Anwendungen je Zyklus | 32 | 2.592,00 € |
| Pegyliertes, lyposomales Doxorubicin (Caelyx®) | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81,00 € | Tag 4 in einem 21-Tage Zyklus | 8 | 648,00 € |
| Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason | | | | | |
| Carfilzomib (Kyprolis®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81,00 € | 6 Anwendungen pro Zyklus | 78 | 6.318,00 € |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette | Nicht zutreffend | | | | |
| Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | | | | | |
| Carfilzomib (Kyprolis®) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81,00 € | 1 – 12 Zyklus: 6 Anwendungen 13. Zyklus: 4 Anwendungen | 76 | 6.156,00 € |
| Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®) Hartkapsel | Nicht zutreffend | | | | |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette | Nicht zutreffend | | | | |
| Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | | | | | |
| Daratumumab ¹ (Darzalex®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung | Nicht zutreffend | | | | |
| Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm®) Hartkapsel | Nicht zutreffend | | | | |
| Dexamethason (Dexamethason TAD®) Tablette | Nicht zutreffend | | | | |

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

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten pro Anwendung in Euro | Anzahl pro Zyklus | Anzahl Leistungen pro Patient pro Jahr | Kosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|--|--|------------------------------|---|--|-------------------------------------|
| Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason | | | | | |
| Daratumumab (Darzalex [®]) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung | Nicht zutreffend | | | | |
| Bortezomib (Bortezomib Zentiva [®]) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81,00 € | 4 Anwendungen je Zyklus für insgesamt 8 Zyklen | 32 | 2.592,00 € |
| Dexamethason (Dexamethason TAD [®]) Tablette | Nicht zutreffend. | | | | |
| Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | | | | | |
| Elotuzumab (Empliciti [®]) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71,00 € | 1 – 2 Zyklus: 2 Anwendungen Ab 3. Zyklus: 4 Anwendungen (13 Zyklen) | 30 | 2.130,00 € |
| Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm [®]) Hartkapsel | Nicht zutreffend | | | | |
| Dexamethason (Dexamethason TAD [®]) Tablette | Nicht zutreffend | | | | |
| Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason | | | | | |
| Lenalidomid (Lenalidomid Ethypharm [®]) Hartkapsel | Nicht zutreffend | | | | |
| Dexamethason (Dexamethason TAD [®]) Tablette | Nicht zutreffend | | | | |
| ¹ Die für die Therapie mit Daratumumab angesetzte PZN (16354059) kann subkutan als fertige Injektionslösung verabreicht werden. Es fallen daher keine der Hilfstaxe entsprechenden Kosten an. PZN: Pharmazentralnummer | | | | | |

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 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 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. 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 | | | | | |
| Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason | | | | | |
| Selinexor | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | 134.548,51 € | - | - | 134.548,51 € |
| Bortezomib | | 35.550,50 € | - | 3.377,70 € | 38.928,20 € |
| Dexamethason | | 194,05 € | - | - | 194,05 € |
| Summe | | | | | 173.670,76 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Bortezomib in Kombination mit Dexamethason | | | | | |
| Bortezomib | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | 13.640,48 € – 27.280,96 € | - | 1.296,00 € – 2.592,00 € | 14.936,48 € – 29.872,96 € |
| Dexamethason | | 79,78 € – 186,23 € | - | - | 79,78 € – 186,23 € |
| Summe | | | | | 15.016,26 € – 30.059,19 € |

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | 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 |
|--|---|--|---|--|--|
| Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin | | | | | |
| Bortezomib | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | 27.280,96 € | - | 2.592,00 € | 29.872,96 € |
| Pegyliertes, liposomales Doxorubicin | | 20.920,24 € | - | 648,00 € | 20.907,76 € |
| Summe | | | | | 51.441,20€ |
| Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason | | | | | |
| Carfilzomib | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | 154.432,44 € | 106,40 € | 6.318,00 € | 160.856,84 € |
| Dexamethason | | 193,68 € | - | - | 193,68 € |
| Summe | | | | | 161.050,52 € |
| Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | | | | | |
| Carfilzomib | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | 81.879,52 € | 106,40 € | 6.156,00 € | 88.141,92 € |
| Lenalidomid | | 992,42 € | - | - | 992,42 € |
| Dexamethason | | 193,68 € | - | - | 193,68 € |
| Summe | | | | | 89.328,02 € |
| Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason | | | | | |
| Daratumumab | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | 121.969,26 € | 293,95 €– 294,47 € | - | 122.263,21 €– 122.263,73 € |
| Bortezomib | | 27.280,96 € | - | 2.592,00 € | 29.872,96 € |
| Dexamethason | | 186,23 € | - | - | 186,23 € |
| Summe | | | | | 152.322,40 € – 152.322,92 € |

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | 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 Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in € | Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro |
|--|---|--|---|--|---|
| Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | | | | | |
| Daratumumab | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | 133.585,38 € | 353,64 € – 354,22 € | - | 133.939,02 € – 133.939,60 € |
| Lenalidomid | | 992,42 € | - | - | 992,42 € |
| Dexamethason | | 108,01 € | - | - | 108,01 € |
| Summe | | | | | 135.039,45 € – 135.040,03 € |
| Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason | | | | | |
| Elotuzumab | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | 88.225,80 € | 358,11 € – 358,86 € | 2.130,00 € | 90.713,91 € – 90.714,66 € |
| Lenalidomid | | 992,42 € | 106,40 € | - | 1.098,82 € |
| Dexamethason | | 174,29 € | - | - | 174,29 € |
| Summe | | | | | 91.987,02 € – 91.987,77 € |
| Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason | | | | | |
| Lenalidomid | Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. | 992,42 € | 106,40 € | - | 1.098,82 € |
| Dexamethason | | 312,87 € | - | - | 312,87 € |
| Summe | | | | | 1.411,69 € |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung | | | | | |

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Selinexor in Kombination mit Dexamethason und Bortezomib bei erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben, beträgt 4.700 – 7.000 Patienten.

Daten zu den Versorgungsanteilen in der GKV-Zielpopulation liegen nicht vor. Gleichzeitig führt die Verwendung von Dreifach- und Vierfach-Kombinationen in der Erstlinientherapie und den damit verbundenen Resistenzen dazu, dass die Therapie ab der zweiten Linie patientenindividuell erfolgen muss [24]. Durch die Zulassung neuer Therapieoptionen in dem Anwendungsgebiet des Multiplen Myeloms kann es außerdem zu einer Änderung des Behandlungsschemas kommen. Aus diesen Gründen bleibt es abzuwarten wie sich die Versorgungsanteile der eingesetzten Wirkstoffe ab der zweiten Therapielinie entwickeln. Im Weiteren werden dennoch Aspekte aufgeführt, welche einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Selinexor in Kombination mit Dexamethason und Bortezomib nehmen könnten und anhand derer sich die Versorgungsanteile abschätzen lassen.

Kontraindikation

Laut der aktuellen Fachinformation von Selinexor ist eine Behandlung lediglich im Fall einer Überempfindlichkeit gegenüber der aktiven Substanz selbst, sowie gegenüber der unter Abschnitt 6.1. der Fachinformation aufgelisteten weiteren Bestandteile kontraindiziert [9]. In den zulassungsrelevanten Studien zu Selinexor wurden bei keinem Patienten Kontraindikationen festgestellt. Daher wird der Anteil der Patienten mit Kontraindikationen für Selinexor insgesamt als gering und vernachlässigbar eingeschätzt.

Therapieabbrüche

Patienten wurden in der Studie BOSTON 1:1 in den Studien-Arm Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (SVd) oder den Studien-Arm Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Vd) randomisiert. Alle Patienten haben die Studie abgeschlossen. Therapieabbrüche sind dabei nur zu 12,7 % im Vd-Arm und zu 17,4 % im SVd-Arm auf UE zurückzuführen (siehe M4A, Abschnitt 4.3.1.2.1). Inwiefern die in der Studie BOSTON beobachtete Abbruchrate auf den Versorgungskontext übertragbar ist, muss anhand der zukünftigen Versorgungspraxis beobachtet werden. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass die Nebenwirkungen durch frühe Diagnosen, Begleitbehandlungen und Dosisanpassungen in der Praxis gut kontrollierbar sein werden, weshalb die Therapieabbrüche den Versorgungsanteil nicht einschränken.

Patientenpräferenzen

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

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

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

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

Es wird davon ausgegangen, dass auf Grund der Vielzahl an Therapiemöglichkeiten nicht alle Patienten in der Zielpopulation mit Selinexor behandelt werden. Der Anteil der Patienten, die mit Selinexor behandelt werden, lässt sich allerdings zu diesem Zeitpunkt noch nicht quantifizieren. Eine abschließende Quantifizierung der Jahrestherapiekosten ist derzeit somit nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

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

Werte zu durchschnittlichem Körpergewicht und -größe, als Unisex-Standardpatient präsentiert, sowie entsprechende Dosisberechnungen basieren auf den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes.

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

Grundlage für die Berechnung der Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen bilden bei der Prämedikation die entsprechenden Fachinformationen; die Kosten der GOP der Voruntersuchung auf eine HBV-Infektion wurde dem aktuellen Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen (Stand: 3. Quartal 2022). Sonstige GKV-Leistungen, die sich auf die Herstellung applikationsfertiger parenteraler Zubereitungen beschränken, beziehen sich auf die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) und wurden der Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ (Änderungsfassung mit Stand 15. Februar 2021) entnommen. Darüber hinaus wurden Informationen aus Dokumenten bestehender Beschlüsse des G-BA zur frühen Nutzenbewertung herangezogen.

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

Die Angaben zu den Versorgungsanteilen basieren auf Markteinschätzungen, der Fachinformation von Selinexor sowie dem Studienbericht der Studie BOSTON.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Elotuzumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason). [Zugriff: 30.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5174/2021-12-16_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-708_BAnz.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason). [Zugriff: 30.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4424/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-521_BAnz.pdf.
3. Janssen-Cilag GmbH (2021): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Daratumumab (Darzalex®) Modul 4 B. [Zugriff: 30.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4962/2021_07_20_Modul4B_Daratumumab.pdf.
4. Zentiva Pharma GmbH (Zentiva) (2021): Bortezomib Zentiva 2,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 2021 [Zugriff: 07.09.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Amgen GmbH (2015): Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 04/2021 [Zugriff: 30.03.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Janssen-Cilag GmbH (2016): DARZALEX® 1 800 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2022 [Zugriff: 30.03.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Bristol Myers Squibb (BMS) (2016): Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2022 [Zugriff: 30.03.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Ethypharm GmbH (Ethypharm) (2021): Lenalidomid Ethypharm 25 mg Hartkapseln Fachinformation. Stand: 14.12.2021 [Zugriff: 14.09.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Stemline Therapeutics B.V. (2021): NEXPOVIO® 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2022 [Zugriff: 10.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Statistisches Bundesamt (2018): Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit- Körpermaße der Bevölkerung. Ergebnisse des Mikrozensus 2017. [Zugriff: 30.03.2022]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

11. Du Bois D, Du Bois EF (1916): Clinical calorimetry: a formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Archives of Internal Medicine; XVII(6_2):863-71.
12. TAD Pharma (2016): Dexamethason TAD 20 mg/ - 40 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 11/2021 [Zugriff: 30.03.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Cornberg M, Sandmann L, Protzer U, Niederau C, Tacke F, Berg T, et al. (2021): S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion - (AWMF-Register-Nr. 021-11). Z Gastroenterol; 59(7):691-776.
14. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2022): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 3. Quartal 2022 [Zugriff: 12.09.2022]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2022.pdf.
15. Gebro Pharma GmbH (1981): Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2018 [Zugriff: 30.03.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Idelalisib. [Zugriff: 28.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3724/2016-04-21_AM-RL-XII_Idelalisib_2014-10-01-D-135_TrG.pdf.
17. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2021): Zulassungen für Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff „Ranitidin“: Ruhen der Zulassung von Arzneimitteln; EMEA/H/A-31/1491. [Zugriff: 30.03.2022]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RisikoBewVerf/m-r/ranitidin_bescheid_20210107.pdf?__blob=publicationFile&v=1.
18. Ratiopharm GmbH (1990): H2Blocker-ratiopharm ® 200 mg/2 ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 12/2013 [Zugriff: 08.04.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan – Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro-Grenze). [Zugriff: 30.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3220/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_BAnz.pdf.
20. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) (2009): Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) gültig ab 01.10.009. [Zugriff: 30.02.2022]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20100101_Hilfstaxe_11521.pdf.
21. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) (2015): Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Änderungsfassung mit Stand 1. Oktober 2015. [Zugriff: 30.03.2022]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Anlage_3_der_Hilfstaxe_Stand_01102015.pdf.
22. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) (2018): 9. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, gültig ab 01.01.2019. .

- [Zugriff: 30.03.2022]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/AM_20190101_9.Ergaenzungsvereinbarung_zur_Hilfstaxe.pdf.
23. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) (2018): Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19.01.2018. [Zugriff: 30.03.2022]. URL: https://ppp-rae.de/wp-content/uploads/2018/10/1.2_Schiedsstelle-Hilfstaxe_Anlage.pdf.
24. Pinto V, Bergantim R, Caires HR, Seca H, Guimarães JE, Vasconcelos MH (2020): Multiple Myeloma: Available Therapies and Causes of Drug Resistance. *Cancers*; 12(2):407.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

Art der Anwendung

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

Die empfohlenen Selinexor-, Bortezomib- und Dexamethason-Dosen auf der Grundlage eines 35-tägigen Zyklus sind wie folgt:

- Selinexor 100 mg oral eingenommen, 1 × wöchentlich an Tag 1 jeder Woche. Die Selinexor-Dosis sollte 70 mg/m² pro Dosis nicht überschreiten.
- Bortezomib 1,3 mg/m² subkutan verabreicht, 1 × wöchentlich an Tag 1 jeder Woche für 4 Wochen, gefolgt von einer Woche Pause.
- Dexamethason 20 mg oral eingenommen, 2 × wöchentlich an den Tagen 1 und 2 jeder Woche.

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

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

Die empfohlene Anfangsdosis von Selinexor kann bei dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen schrittweise auf 80 mg, 60 mg, bis hin zu 40 mg 1 × wöchentlich angepasst werden.

Selinexor ist zum Einnehmen bestimmt.

Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (SVD) ist 1 × wöchentlich an Tag 1 jeder Woche ungefähr zur gleichen Uhrzeit oral einzunehmen.

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

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Ältere Menschen

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Empfohlene begleitende Behandlung

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

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

Hämatologie

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

Thrombozytopenie

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

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

Neutropenie

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

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

Gastrointestinale Toxizität

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

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

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

Gewichtsverlust und Anorexie

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

Verwirrheitszustand und Schwindelgefühl

Selinexor kann Verwirrheitszustände und Schwindelgefühl verursachen. Die Patienten sind anzuweisen, Situationen zu vermeiden, in denen Schwindelgefühl oder Verwirrheitszustände

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

Hyponatriämie

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

Katarakt

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

Tumorlysesyndrom

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

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

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

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

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

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

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

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

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

Für Selinexor liegt kein Annex IV des EPAR vor.

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

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

Tabelle 3-23: Maßnahmen zu Risikominimierung aus dem EPAR

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

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Es wurden die Fachinformation von Selinexor sowie der EPAR (European Public Assessment Report) einschließlich dessen relevanter Anhänge für die Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung verwendet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Stemline Therapeutics B.V. (2021): NEXPOVIO® 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2022 [Zugriff: 10.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2022): Assessment report Nexpovio, Procedure No. EMEA/H/C/005127/II/0001/G, Variation assessment report as adopted by the CHMP with all information of a commercially confidential nature deleted. [Zugriff: 05.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nexpovio-h-c-005127-ii-0001-g-epar-assessment-report_en.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA) (2021): Assessment report Nexpovio, Procedure No. EMEA/H/C/005127/0000, Assessment report as adopted by the CHMP with all information of a commercially confidential nature deleted. [Zugriff: 05.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nexpovio-epar-public-assessment-report_en.pdf.

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

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

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

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

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

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

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