

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Belantamab-Mafodotin (Neubewertung nach Fristablauf
(Multiples Myelom, mind. 4 Vortherapien, Monotherapie)

Vom 5. Oktober 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Belantamab-Mafodotin (Blenrep) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	12
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
2.4	Therapiekosten	14
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	16
3.	Bürokratiekostenermittlung	16
4.	Verfahrensablauf	19

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Belantamab-Mafodotin (Blenrep) erstmalig am 14. September 2020 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 4. März 2021 wurde eine Befristung bis zum 1. September 2022 ausgesprochen. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 17. November 2022 durch eine Befristung bis zum 1. April 2023 verlängert.

Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nummer 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Blenrep am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. März 2023 fristgerecht das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht (§ 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO).

Belantamab-Mafodotin zur Behandlung des Multiples Myeloms, mind. 4 Vortherapien, Monotherapie), ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (CHMP) hat sich mit seinem Gutachten vom 15. September 2023 gegen die Verlängerung der Zulassung von Belantamab-Mafodotin entschieden. Die rechtsverbindliche Entscheidung über die Verlängerung der Zulassung trifft die Kommission. Bis zur Beschlussfassung der Kommission bleibt Belantamab-Mafodotin ein erstattungsfähiges Arzneimittel i. S. d. § 35a SGB V.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juli 2023 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G23-05) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf

die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Belantamab-Mafodotin nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Belantamab-Mafodotin (Blenrep) gemäß Fachinformation

BLENREP ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. September 2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Erwachsene mit multiplem Myelom, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Belantamab-Mafodotin wie folgt bewertet:

Der G-BA stuft das Ausmaß des allein aus rechtlicher Sicht nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens von Belantamab-Mafodotin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Belantamab-Mafodotin legt der pharmazeutische Unternehmer die noch laufende, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie DREAMM-3 zum Vergleich von Belantamab-Mafodotin gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason sowie die pivotale, nicht kontrollierte Phase-II-Studie DREAMM-2 vor.

Studie DREAMM-3

Bei der Studie DREAMM-3 handelt es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie, in der Belantamab-Mafodotin mit Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason verglichen wird. In dieser Studie wurden Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem / refraktärem Multiplem Myelom eingeschlossen, die zuvor 2 oder mehr Therapielinien erhalten haben, darunter mindestens zwei aufeinanderfolgende Zyklen mit Lenalidomid und einem PI, und bei denen innerhalb von 60 Tagen nach Abschluss der letzten

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

Behandlung ein Fortschreiten der Krankheit dokumentiert wurde bzw. die nicht angesprochen haben.

Insgesamt wurden 325 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Belantamab-Mafodotin (N = 218) oder Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (N = 107) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorheriger Behandlung mit monoklonalen Anti-CD38-Antikörper (Ja/Nein), ISS-Stadium (I/II oder III) und Anzahl der vorherigen Behandlungslinien (≤ 3 versus > 3). Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Tod, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten, bis zum Entzug des Einverständnisses, bis zu Lost to Follow Up oder bis zum Studienende.

Als primärer Endpunkt der Studie ist PFS definiert. Weitere patientenrelevante Endpunkte umfassen das Gesamtüberleben sowie weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Die Rekrutierung der Patientinnen und Patienten startete im April 2020. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Für die vorliegende Bewertung sind die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 12.09.2022 relevant.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde eine Teilpopulation 5L+ gebildet, die gemäß der Zulassung zugeschnitten wurde. Diese umfasst lediglich 44 Personen ($n_{\text{Belantamab-Mafodotin}} = 29$; $n_{\text{Pom/Dex}} = 15$). Für viele der demographischen und krankheitsspezifischen Baselinecharakteristika waren die Patientinnen und Patienten der Behandlungsarme vergleichbar. Unterschiede zeigen sich jedoch zwischen den Studienarmen für das ISS-Stadium, die vorherige Stammzelltransplantation und in Bezug auf die Anzahl der Vortherapie-Linien. Aufgrund der beobachteten Imbalancen einiger Baseline-Charakteristika und vor dem Hintergrund, dass die Auswahlkriterien der Teilpopulation nur teilweise durch die Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt werden, ist unklar, ob von einer Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen in der Teilpopulation ausgegangen werden kann.

Studie DREAMM-2

Bei der Studie DREAMM-2 handelt es sich um eine multizentrische Phase-II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit zweier Dosierungen von Belantamab-Mafodotin bei Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom, die zuvor 3 oder mehr Therapielinien erhalten haben, refraktär gegenüber einem Proteasom-inhibitor und einem Immunmodulator sind und bei denen eine Behandlung mit einem Anti-CD38-Antikörper versagt hat. Das mediane Alter der Studienteilnehmenden betrug zu Studienbeginn 65 Jahre. Die Studie wurde in 8 Ländern und 58 Studienzentren, einschließlich Deutschland, durchgeführt.

Es wurden die Dosierungen 2,5 und 3,4 mg/kg Körpergewicht (KG) in 2 parallelen Kohorten bzw. Behandlungsarmen untersucht. Die Zuteilung zu den 2 Dosierungen erfolgte randomisiert. Die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Tod oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten. Insgesamt wurden in die Studie 221 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, davon 97 Personen in die bewertungsrelevante Behandlungskohorte, in der die zuvor eingefrorene Belantamab-Mafodotin-Lösung mit der FI-konformen Dosierung von 2,5 mg/kg KG eingesetzt wurde. In der DREAMM-2-Studie fehlen geeignete Kontrollen. Gemäß Einschlusskriterien mussten die Studienteilnehmenden ein Versagen auf mindestens 3 vorausgegangene Anti-Myelom-Therapien aufweisen. Da bei 95 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der bewertungsrelevanten Kohorte bereits ≥ 4 Therapien vor Studienbeginn eingesetzt wurden, entspricht die relevante Studienpopulation im Wesentlichen dem Anwendungsgebiet.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtansprechen gemäß unabhängigem Review-Komitee definiert. Weitere patientenrelevante Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zu Symptomatik und Gesundheitszustand. Darüber hinaus wurden Endpunkte der Kategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Die Rekrutierung der Patientinnen und Patienten startete im Juni 2018. Die Studie ist abgeschlossen. Für die vorliegende Bewertung sind die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 31.03.2022 relevant.

Zum Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA vom September 2023

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA hat in seiner Sitzung vom September 2023 empfohlen, die bedingte Zulassung von Belantamab-Mafodotin nicht zu verlängern.

Da zum Zeitpunkt der Erstzulassung von Belantamab-Mafodotin keine vergleichenden Daten vorlagen, wurde vom CHMP eine weitere Studie gefordert, die die Sicherheit und Wirksamkeit bestätigen sollte. Aus Sicht des CHMP konnte im Rahmen dieser Studie (Studie DREAMM-3) die Wirksamkeit von Belantamab-Mafodotin nicht bestätigt werden. Daher empfahl der CHMP der Europäischen Kommission, die Genehmigung für das Inverkehrbringen in der EU nicht zu verlängern.

Zum Zeitpunkt des vorliegenden Beschlusses über die Nutzenbewertung von Belantamab-Mafodotin nach Ablauf der befristeten Geltungsdauer des Beschlusses über die erstmalige Nutzenbewertung von Belantamab-Mafodotin, steht eine diesbezügliche Entscheidung der Europäischen Kommission noch aus.

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in den Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen zum primären Datenschnitt der DREAMM-3-Studie vom 12. September 2022.

In der bewertungsrelevanten Teilpopulation der Studie DREAMM-3 verstarben 16 Personen (55 %) im Belantamab-Mafodotin-Arm und 4 Personen (27 %) im Pomalidomid/Dexamethason-Arm. Die mediane Überlebenszeit liegt im Interventionsarm bei 9,5 Monaten (95%-KI: [5,1; n. b.]), während sie im Kontrollarm noch nicht erreicht ist. Zum finalen Datenschnitt der DREAMM-2-Studie vom 31. März 2022 konnte unter Belantamab-Mafodotin eine mediane Überlebenszeit von 15,3 Monaten beobachtet werden. Diesbezüglich ist auffällig, dass die mediane Überlebenszeit im Belantamab-Mafodotin-Arm der DREAMM-3-Studie deutlich kürzer ist. Erklärungen für die abweichenden Ergebnisse zur medianen Überlebenszeit unter Belantamab-Mafodotin zwischen den beiden Studien liegen derzeit nicht vor.

Bei der Bewertung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben der DREAMM-3-Studie ist die geringe Präzision der Schätzung (breites Konfidenzintervall) und die geringe Ereignisrate aufgrund der noch kurzen Beobachtungszeit zum vorliegenden primären Datenschnitt zu berücksichtigen.

Weiterhin verbleiben trotz stratifizierter Analyse zum Gesamtüberleben nach ISS-Stadium und Therapielinie in der DREAMM-3-Studie Unsicherheiten in Bezug auf die Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen durch die kleine Teilpopulation 5L+.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben ist der primäre Endpunkt der Studie DREAMM-3. Das PFS ist in den Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Datum einer dokumentierten fortschreitenden Erkrankung oder des Todes jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst auftritt.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im PFS zwischen den Studienarmen in der Teilpopulation 5L+ der DREAMM-3-Studie.

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

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 / EORTC QLQ-MY20/IL52)

Die Krankheitssymptomatik wurde in den Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 anhand der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des myelomspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-MY20 erhoben. Für einige Patientinnen und Patienten in der DREAMM-3-Studie wurde anstelle des vollständigen EORTC QLQ-MY20 der EORTC IL52 und damit lediglich die Domäne „Krankheitssymptome“ des EORTC QLQ-MY20 erhoben. Im Laufe der Studie wurde die Beantwortung des vollständigen EORTC QLQ-MY20 eingeführt. Die Studienteilnehmenden, die den IL52 bereits ausgefüllt hatten, füllten diesen auch weiterhin aus. Es gibt keine Angaben dazu, wie viele Studienteilnehmende davon betroffen sind.

Für beide Studien legt der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte für die Zeit bis zur Verschlechterung und für die Zeit bis zur Verbesserung vor.

Unter Berücksichtigung des zu erwartenden progredienten Krankheitsverlaufs werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zur Verschlechterung herangezogen.

Es werden lediglich die entsprechenden Auswertungen zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC QLQ-MY20 (nur die Subskala „Krankheitssymptome“) der Studie DREAMM-3 zum Erhebungszeitpunkt Woche 4 einbezogen, da zu diesem Erhebungszeitpunkt die jeweiligen Rücklaufquoten über 70 % lagen. Darüber hinaus lagen deutliche Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen vor. Des Weiteren ist der Anteil fehlender Werte in beiden Studienarmen hoch.

Die Auswertungen zu Woche 4 sind deskriptiv und informieren lediglich über den jeweiligen Anteil der Personen mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu Woche 4. Bezüglich der herangezogenen Auswertungen ist zudem zu beachten, dass die Patientinnen und Patienten zum Erhebungszeitpunkt Woche 4 in der Regel Belantamab-Mafodotin lediglich über einen Behandlungszyklus erhalten haben, so dass eine Einschätzung des Effekts von Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pomalidomid und Dexamethason auf die Symptomatik nicht möglich ist.

Infolge der benannten Unsicherheiten zu den für die Nutzenbewertung herangezogenen Ergebnissen zur Symptomatik der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-M20/IL52 werden diese als nicht bewertbar eingeschätzt.

Krebssymptomatik (PGIS / PGIC)

Der Endpunkt „Schweregrad der Krebssymptomatik“ wird in der Studie DREAMM-3 mittels PGIS und PGIC erfasst.

Aufgrund der geringen Rücklaufquoten im Belantamab-Mafodotin-Arm, die zu allen Erhebungszeitpunkten unter 70 % lagen, werden die Ergebnisse dieser PRO-Fragebögen nicht dargestellt und nicht herangezogen.

Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wird in der Studie DREAMM-3 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben.

Aufgrund der geringen Rücklaufquoten im Belantamab-Mafodotin-Arm, die zu allen Erhebungszeitpunkten unter 70 % lagen, werden die Ergebnisse zur EQ-5D VAS nicht dargestellt und nicht herangezogen.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des myelomspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-MY20 erhoben.

Für beide Studien legt der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte für die Zeit bis zur Verschlechterung und für die Zeit bis zur Verbesserung vor.

Unter Berücksichtigung des zu erwartenden progredienten Krankheitsverlaufs werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zur Verschlechterung herangezogen.

Es werden lediglich die entsprechenden Auswertungen zu den Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 der Studie DREAMM-3 zum Erhebungszeitpunkt Woche 4 einbezogen, da für diese Auswertungen die jeweiligen Rücklaufquoten über 70 % lagen. Darüber hinaus lagen deutliche Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen vor. Des Weiteren ist der Anteil fehlender Werte in beiden Studienarmen hoch.

Die Auswertungen zu Woche 4 sind deskriptiv und informieren lediglich über den jeweiligen Anteil der Personen mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zu Woche 4.

Da analog zur Symptomatik für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lediglich Daten zum EORTC QLQ-C30 zu Woche 4 herangezogen werden können, ist eine Einschätzung zum Effekt von Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pom/Dex auf die Lebensqualität nicht möglich.

Infolge der benannten Unsicherheiten zu den für die Nutzenbewertung herangezogenen Ergebnissen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden diese als nicht bewertbar eingeschätzt.

Nebenwirkungen

Die Erhebung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen sollte gemäß Studienprotokoll ab Therapiebeginn bis 45 Tage (DREAMM-2) bzw. bis mindestens 70 Tage (DREAMM-3) nach der letzten Studienmedikation erfolgen.

Die mediane Beobachtungsdauer lag in der DREAMM-3-Studie im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 2,5 Monaten und im Pomalidomid-Arm bei 7,4 Monaten und in der DREAMM-2-Studie im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 4,7 Monaten.

Die mediane Behandlungsdauer lag in der DREAMM-3-Studie im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 2,1 Monaten und im Pomalidomid-Arm bei 6,6 Monaten und in der DREAMM-2-Studie im Belantamab-Mafodotin-Arm bei 9,3 Wochen.

Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt

Sowohl in den Belantamab-Mafodotin-Armen der DREAMM-2- und DREAMM-3-Studie als auch im Pomalidomid-Arm der DREAMM-3 Studie sind bei fast allen Patientinnen und Patienten UE aufgetreten.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3); Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

In der DREAMM-3-Studie zeigt sich für die Endpunkte SUE, schwere UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE basierend auf den Ereigniszeitanalysen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der DREAMM-2-Studie wurden bei 84 % der mit Belantamab-Mafodotin behandelten Personen UE des CTCAE-Grades ≥ 3 und bei 45 % SUE dokumentiert.

UE von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse waren korneale Ereignisse, Thrombozytopenie und infusionsbedingte Reaktionen in beiden Studien definiert.

In der DREAMM-3-Studie zeigte sich für korneale Ereignisse jeglichen Schweregrads ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Belantamab-Mafodotin gegenüber Pom/Dex.

In der DREAMM-2-Studie waren korneale Ereignisse und Keratopathien jeglichen Schweregrads die häufigsten UE von besonderem Interesse.

OSDI (Ocular Surface Disease Index)

Für beide Studien wird in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zusätzlich die Augentoxizität mittels OSDI zu Woche 4 dargestellt. Die Auswertungen zu den späteren Post-Baseline-Visiten werden aufgrund zu geringer Rücklaufquoten (< 70 %) nicht berücksichtigt. Darüber hinaus lagen deutliche Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen vor.

In der DREAMM-2-Studie liegt numerisch im Mittel eine leichte Verschlechterung im OSDI von Baseline zu Woche 4 vor.

In der DREAMM-3-Studie erfolgte eine deskriptive Auswertung zum Anteil der Personen mit Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite im OSDI zu Woche 4. Der Anteil fehlender Werte, welche nicht in die Analyse einfließen, war in beiden Studienarmen hoch.

Insgesamt lassen sich aus den vorliegenden Ergebnissen zu Woche 4 keine Aussagen zur langfristigen Augentoxizität von Belantamab-Mafodotin ableiten.

PRO-CTCAE (Patient-Reported Outcomes Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Der PRO-CTCAE wird aufgrund der Operationalisierung in den Studien DREAMM-2 und DREAMM-3 und den damit verbundenen Unklarheiten nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Zum einen ist die vorgenommene Auswahl der Items aus der PRO-CTCAE-Bibliothek teilweise nicht ausreichend begründet und es bleibt unklar, ob diese a priori erfolgte. Zum anderen ist aufgrund des 7-tägigen Bezugszeitraums der Fragen nach den symptomatischen UE davon auszugehen, dass aufgetretene Ereignisse nicht vollständig in den Ergebnissen des PRO-CTCAE berücksichtigt sind.

Gesamtbewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um eine erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung des Erstbeschlusses des G-BA vom 4. März 2021 für Belantamab-Mafodotin für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigen.

Für die erneute Nutzenbewertung liegen die finalen Daten der zulassungsbegründenden, einarmigen Phase II-Studie DREAMM-2 und die Daten des primären Datenschnitts der offenen, randomisierten DREAMM-3-Studie zum Vergleich von Belantamab-Mafodotin gegenüber Pomalidomid und Dexamethason vor. Für die erneute Nutzenbewertung wird aus der Studie DREAMM-3 die Teilpopulation 5L+, die gemäß der Zulassung bzw. Fachinformation zugeschnitten wurde, herangezogen. Gegenüber der Gesamtpopulation der DREAMM-3-Studie (325 Personen) umfasst diese Teilpopulation lediglich 44 Personen (Belantamab-Mafodotin = 29; Pom/Dex = 15). Hinsichtlich der DREAMM-2-Studie bezieht sich die Nutzenbewertung auf die Behandlungskohorte, in der Belantamab-Mafodotin in der Fachinformations-konformen Dosierung eingesetzt wurde.

Zu beiden Studien hat der pharmazeutische Unternehmer Daten zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vorgelegt.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglichen die Daten der DREAMM-2-Studie jedoch keine vergleichende Bewertung.

In der bewertungsrelevanten Teilpopulation der Studie DREAMM-3 zeigt sich für das Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belantamab-Mafodotin und Pomalidomid/Dexamethason. Diesbezüglich verstarben 16 Personen (55 %) im Belantamab-Mafodotin-Arm und 4 (27 %) im Pomalidomid/Dexamethason-Arm. Die mediane Überlebenszeit liegt im Interventionsarm bei 9,5 Monaten (95%-KI: [5,1; n. b.]), während sie im Kontrollarm noch nicht erreicht ist. Bei der Bewertung dieses Ergebnisses ist die geringe Präzision der Schätzung (breites Konfidenzintervall) und die geringe Ereignisrate aufgrund der noch kurzen Beobachtungszeit zum vorliegenden primären Datenschnitt der DREAMM-3-Studie zu berücksichtigen. Zudem ergeben sich Unsicherheiten in Bezug auf die Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen durch die kleine Teilpopulation 5L+.

In der Kategorie Morbidität werden die Symptomatik (mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20/IL52), die Krebs symptomatik (mittels PGIS/PGIC) und der allgemeine Gesundheitszustand (mittels EQ-5D VAS) erfasst. Hinsichtlich der Krebs symptomatik (mittels PGIS/PGIC) und des Gesundheitszustands (mittels EQ-5D VAS) werden die Ergebnisse aufgrund der geringen Rücklaufquoten der jeweiligen Erhebungsinstrumente im Belantamab-Mafodotin-Arm nicht herangezogen. Bezüglich der Symptomatik (erfasst mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20/IL52) können aufgrund der geringen Rücklaufquoten im

Belantamab-Mafodotin-Arm und der deutlichen Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen lediglich die Ergebnisse zu Woche 4 aus der DREAMM-3-Studie für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Aufgrund der sich daraus ergebenden Unsicherheiten hinsichtlich der Beurteilung des Effekts von Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pomalidomid und Dexamethason auf die Symptomatik, werden die Daten als nicht bewertbar eingeschätzt. Insgesamt liegen in der Endpunktkategorie Morbidität keine bewertbaren Daten vor.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-MY20) konnten aufgrund geringer Rücklaufquoten im Belantamab-Mafodotin-Arm und der deutlichen Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen nur die Ergebnisse der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 der DREAMM-3-Studie zu Woche 4 für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Aufgrund der sich daraus ergebenden Unsicherheiten hinsichtlich der Beurteilung des Effekts von Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pomalidomid und Dexamethason auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, werden die Daten als nicht bewertbar eingeschätzt.

Für die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich aus der DREAMM-3-Studie keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigt sich bei den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse ein Nachteil für korneale Ereignisse von Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pomalidomid und Dexamethason.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA hat in seiner Sitzung vom September 2023 empfohlen, die bedingte Zulassung von Belantamab-Mafodotin nicht zu verlängern. Aus Sicht des CHMP konnte durch die im Rahmen der bedingten Zulassung geforderte Studie die Wirksamkeit von Belantamab-Mafodotin nicht bestätigt werden (Studie DREAMM-3).

In der Gesamtschau stellt der G-BA allein aus rechtlicher Sicht nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für Belantamab-Mafodotin fest.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung beruht auf den Ergebnissen der einarmigen Phase II-Studie DREAMM-2 und der offenen, randomisierten DREAMM-3-Studie, in der Belantamab-Mafodotin mit Pomalidomid und Dexamethason verglichen wird. Relevant für die Nutzenbewertung sind ausschließlich die Behandlungskohorte der DREAMM-2-Studie, in der Belantamab-Mafodotin in der Fachinformations-konformen Dosierung eingesetzt wurde und die entsprechend der Zulassung bzw. der Fachinformation zugeschnittene Teilpopulation 5L+ der DREAMM-3-Studie.

Die einarmigen Daten der DREAMM-2-Studie ermöglichen keine vergleichende Bewertung.

Für die Studie DREAMM-3 ist aufgrund des offenen Studiendesigns von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Zudem handelt es sich bei der bewertungsrelevanten Studienpopulation lediglich um eine auf die Indikation zugeschnittene sehr kleine Teilpopulation 5L+ der insgesamt in die DREAMM-3-Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Da die Auswahlkriterien der Teilpopulation nur teilweise durch die Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt wurden und vor dem Hintergrund der beobachteten Imbalancen einiger Baseline-Charakteristika, ist unklar, ob von einer Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen in der Teilpopulation ausgegangen werden kann. Im Ergebnis ist die Aussagekraft der Ergebnisse durch die geringe Anzahl der in der Teilpopulation berücksichtigten Patientinnen und Patienten eingeschränkt.

Darüber hinaus ergeben sich Unsicherheiten für alle Endpunkte der DREAMM-3-Studie.

Hinsichtlich der Bewertung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben ist die geringe Präzision der Schätzung (breites Konfidenzintervall) und die geringe Ereignisrate aufgrund der noch kurzen Beobachtungszeit zum vorliegenden primären Datenschnitt zu berücksichtigen.

Aufgrund der geringen Rücklaufquoten im Belantamab-Mafodotin-Arm bzw. aufgrund der geringen Rücklaufquoten im Belantamab-Mafodotin-Arm und deutlicher Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsgruppen können die Daten zu den Endpunkten der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gar nicht bzw. lediglich zu Woche 4 herangezogen werden. Darüber hinaus sind die Anteile fehlender Werte der jeweiligen Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten in beiden Studienarmen hoch. Unter Berücksichtigung der benannten Unsicherheiten ist eine Einschätzung des Effekts von Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pomalidomid und Dexamethason auf die Symptomatik und die Lebensqualität nicht möglich. Damit liegen keine bewertbaren Daten zur Beurteilung der Morbidität (Krankheitssymptomatik, Krebs-symptomatik, allgemeiner Gesundheitszustand) und der Lebensqualität vor. Aussagen zur Morbidität und zur Lebensqualität wird insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen.

Des Weiteren sind die mediane Behandlungsdauer und die mediane Beobachtungsdauer insbesondere im Belantamab-Mafodotin-Arm der DREAMM-3-Studie sehr kurz, was insbesondere zu Unsicherheiten hinsichtlich der Schätzung langfristiger Effekte von Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pomalidomid und Dexamethason zu allen Endpunkten führt.

In der Gesamtschau resultiert daraus bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Belantamab-Mafodotin aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 4. März 2021.

Belantamab-Mafodotin wurde als Orphan Drug unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf den Einsatz von Belantamab-Mafodotin zur Behandlung des multiplen Myeloms bei folgender Patientenpopulation:

Erwachsene mit multiplem Myelom, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die erneute Nutzenbewertung die finalen Daten der zulassungsbegründenden, einarmigen Phase II-Studie DREAMM-2 und die Daten des primären Datenschnitts der offenen, randomisierten DREAMM-3-Studie zum Vergleich von Belantamab-Mafodotin gegenüber Pomalidomid und Dexamethason vor.

Für die erneute Nutzenbewertung wird aus der Studie DREAMM-3 die Teilpopulation 5L+, die gemäß der Zulassung bzw. Fachinformation zugeschnitten wurde, herangezogen. Gegenüber der Gesamtpopulation der DREAMM-3-Studie (325 Personen) umfasst diese Teilpopulation lediglich 44 Personen (Belantamab-Mafodotin = 29; Pom/Dex = 15).

Hinsichtlich der DREAMM-2-Studie bezieht sich die Nutzenbewertung auf die Behandlungskohorte, in der Belantamab-Mafodotin in der Fachinformations-konformen Dosierung eingesetzt wurde.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglichen die Daten der DREAMM-2-Studie keine vergleichende Bewertung.

In der bewertungsrelevanten Teilpopulation der Studie DREAMM-3 zeigt sich für das Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belantamab-Mafodotin und Pomalidomid/Dexamethason.

Es liegen keine bewertbaren Daten zur Beurteilung der Morbidität (Krankheitssymptomatik, Krebs symptomatik, allgemeiner Gesundheitszustand) und der Lebensqualität vor. Aussagen zur Morbidität und zur Lebensqualität wird insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen.

Für die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich aus der DREAMM-3-Studie keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigt sich bei den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse ein Nachteil für korneale Ereignisse von Belantamab-Mafodotin im Vergleich zu Pomalidomid und Dexamethason.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA hat in seiner Sitzung vom September 2023 empfohlen, die bedingte Zulassung von Belantamab-Mafodotin nicht zu verlängern. Aus Sicht des CHMP konnte durch die im Rahmen der bedingten Zulassung geforderte Studie die Wirksamkeit von Belantamab-Mafodotin nicht bestätigt werden (Studie DREAMM-3).

In der Gesamtschau stellt der G-BA allein aus rechtlicher Sicht nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für Belantamab-Mafodotin fest.

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

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

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Belantamab-Mafodotin zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 4. März 2021). Auf Grundlage der aktuell vorliegenden Datenlage wird eine Anzahl von 570 bis 1130 Patientinnen und Patienten in Anlehnung an den Beschluss vom 4. März 2021 veranschlagt. Es wird davon ausgegangen, dass sich die wahre Anzahl der Patientinnen und Patienten tendenziell näher an der oberen Grenze der Spanne befindet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Blenrep (Wirkstoff: Belantamab-Mafodotin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Juni 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Belantamab-Mafodotin soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Belantamab-Mafodotin verschreibt, abgibt und verabreicht und für Patienten, welche Belantamab-Mafodotin erhalten, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial für das medizinisches Fachpersonal umfasst einen Leitfaden bezüglich kornealer Nebenwirkungen und einen Leitfaden zur Augenuntersuchung. Der Leitfaden bezüglich kornealer Nebenwirkungen enthält Informationen zum Sicherheitsrisiko dieser Nebenwirkungen und zu entsprechenden Risikominimierungsmaßnahmen. Der Leitfaden zur Augenuntersuchung enthält darüber hinaus Anweisungen, um die Kommunikation zwischen dem behandelnden Arzt und dem Augenarzt der Patientinnen und des Patienten zu erleichtern.

Das Schulungsmaterial für Patientinnen und Patienten umfasst einen Leitfaden bezüglich kornealer Nebenwirkungen eine Patientenkarte sowie eine Apothekenkarte für Augentropfen. Der Leitfaden informiert die Patientinnen und Patienten darüber, dass korneale Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Belantamab-Mafodotin auftreten können und enthält zudem Informationen über dadurch anstehende Augenuntersuchungen und über Maßnahmen bei Eintreten der kornealen Nebenwirkungen. Die Patientenkarte, welche ausweist, dass der Patient mit Belantamab-Mafodotin behandelt wird und die Kontaktinformationen des Hämatologen / Onkologen und des Augenarztes enthält, sollte dem medizinischen Fachpersonal bei Folgeuntersuchungen vorgelegt werden. Die Vorlage der Apothekenkarte für Augentropfen in der Apotheke soll den Erhalt und die korrekte Anwendung von Augentropfen mit konservierungsfreiem Tränenersatzmittel sicherstellen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2023).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Belantamab-Mafodotin	Kontinuierlich, alle 21 Tage	17,4	1	17,4

Verbrauch:

Der Wirkstoff Belantamab-Mafodotin wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtliche Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Fragen zur Gesundheit – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).²

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Belantamab-Mafodotin	2,5 mg / kg KG = 192,5 mg	192,5 mg	2 × 100 mg	17,4	34,8 × 100 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Belantamab-Mafodotin	1 PIE	5742,21 €	2,00 €	556,54 €	5183,67 €

Abkürzungen: PIE = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Stand Lauer-Tabaxe: 1. September 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht

² Statistisches Bundesamt (2018). Mikrozensus 2017 – Fragen zur Gesundheit – Körpermaße der Bevölkerung. <https://www.gbe-bund.de/gbe/> (Zugriff: 08.08.2023).

über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens

und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Bei Angaben zu „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombinationen kann das bewertete Arzneimittel aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie entsprechend dieser Angaben eingesetzt werden. Für die Benennung wird seitens des G-BA im Rahmen seines normgesetzgeberischen Gestaltungsermessens als eine vertretbare Auslegungsvariante diesbezüglich die Konstellation einer „bestimmten“ oder einer „unbestimmten“ Kombination zugrunde gelegt.

Sofern eine Benennung als sog. bestimmte oder als sog. unbestimmte Kombination aufgrund fehlender Angaben zu einer Kombinationstherapie in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels entfällt, lässt die Nichtbenennung im Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V die Möglichkeit unberührt, dass das bewertete Arzneimittel zulassungsrechtlich in einer offenen Kombination eingesetzt werden kann.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß

§ 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die Verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung

ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Kenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGBV nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit multiplem Myelom, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 31. März 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Belantamab-Mafodotin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 3. Juli 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des

G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juli 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 7. August 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. September 2023 und am 26. September 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Oktober 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juni 2023	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	2. August 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. August 2023 6. September 2023	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2023 26. September 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Oktober 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 5. Oktober 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken