

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Belantamab-Mafodotin (Blenrep)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.09.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ADC	Antibody-drug conjugate (Antikörper-Wirkstoff-Konjugat)
ADCC	Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität
APRIL	A proliferation-inducing ligand (ein Proliferation induzierender Ligand)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BAFF	B-Zellen-aktivierender Faktor, der zur Familie der Tumornekrosefaktoren (TNF) zählt
BCMA	B-cell maturation antigen (B-Zell Reifungs-Antigen)
CAR-T-Zellen	Chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen
CD	Cluster of Differentiation
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
Cys-mcMMAF	Cysteine-maleimidocaproyl monomethyl auristatin-F
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSK	GlaxoSmithKline
IMiD	Immunomodulatory drugs (immunmodulierender Wirkstoff)
kg	Kilogramm
LD-Dexamethason	Low Dose Dexamethason
mAB	Monoclonal Antibody (Monoklonaler Antikörper)
MECs	Microcyst-like epithelial changes (Veränderung des oberflächlichen Hornhautepithels)
mg	Milligramm
MMAF	Monomethyl-Auristatin-F
mOS	Median Overall Survival (Median Gesamtüberleben)
MRD	Minimal Residual Disease
NEI-VFQ-25	National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrage)
OSDI	Ocular Surface Disease Index
PI	Proteasom-Inhibitor
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

QLQ-MY20	Quality of Life Questionnaire 20-item Multiple Myeloma Module
RRMM	Rezidiertes/refraktäres multiples Myelom
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Anschrift:	Prinzregentenplatz 9 81675 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Anschrift:	12 Riverwalk, Citywest Business Campus Dublin 24 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Belantamab-Mafodotin
Handelsname:	Blenrep
ATC-Code:	L01XC39

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Der Wirkmechanismus von Belantamab-Mafodotin ist bisher einzigartig bei der Behandlung des Multiplen Myeloms. Belantamab-Mafodotin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (antibody-drug conjugate, (ADC)) gegen das B-Zell-Reifungs-Antigen (engl. B-cell maturation antigen, BCMA). Es besteht aus einem humanisierten monoklonalen Antikörper, an den der Mikrotubulininhibitor Monomethyl-Auristatin-F (MMAF) gebunden ist.

Der Antikörper bindet mit hoher Affinität an BCMA, konkurriert mit den natürlichen Liganden BAFF und APRIL, hemmt die intrazellulären Signalwege und somit das Überleben und die Proliferation maligner Zellen.

Der zytotoxische Wirkstoffanteil von Belantamab-Mafodotin MMAF, beeinflusst den Einbau von Tubulin in Mikrotubuli und hemmt dadurch die Zellteilung.

MMAF ist durch einen im Serum nicht-spaltbaren Linker an den Antikörper gebunden. Nach dessen Bindung an die Zielzelle wird die gesamte Antikörper-Wirkstoff-Verbindung von der Zelle internalisiert und dort lysosomal degradiert. Der dadurch freigesetzte aktive Wirkstoff cys-mcMMAF führt zum Zellzyklus-Arrest in der G2/M-Phase und somit zur Zell-Apoptose.

Der monoklonale Antikörper in Belantamab-Mafodotin ist afucosyliert, was die Bindung an FcγRIIIa-Rezeptoren erhöht. Dies führt zur Rekrutierung und Aktivierung von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Immuneffektorzellen, die Tumorzellen über eine Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) angreifen können.

Die durch Belantamab-Mafodotin induzierten apoptotischen Tumorzellen wirken ihrerseits als ein immunologischer Stimulus, der *in vitro* zur Aktivierung von dendritischen Zellen führt. Es wird angenommen, dass dies zur T-Zell-vermittelten Anti-Tumorwirkung und zu einer dauerhaften Immunantwort beiträgt.

Mit diesem neuen, multimodalen Wirkmechanismus eröffnet sich für die Patienten, deren Erkrankung sich in den Vortherapien refraktär auf die gängigen Substanzklassen (PI, IMiD, anti CD-38 mAB) gezeigt hat und die jetzt erneut fortschreitet, eine effektive Therapieoption mit nur einer Substanz.

Bisher konnten diese Patienten nur mit einer neuen Zusammenstellung von Wirkstoffen re-therapiert werden, welche die Erkrankung in vorangegangenen Therapien mindestens schon einmal nicht mehr kontrollieren konnten.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>BLNREP 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. ^b</p>	25.08.2020	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Hierbei handelt es sich um eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“, die von der EMA, im Rahmen des beschleunigten Zulassungsverfahrens wie im Anhang II Punkt E der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beschrieben. Hieraus geht hervor, dass bis April 2021 die finalen Ergebnisse der DREAMM-2 Studie und bis Juli 2024 die Ergebnisse aus der DREAMM-3 Studie zu erbringen sind. Bei der DREAMM-3 Studie handelt es sich um eine Phase III Studie, bei der Belantamab-Mafodotin in einem zweiten Studienarm mit der Kombinationstherapie Pomalidomid/ Dexamethason verglichen wird.</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	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.	Nicht zutreffend
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Belantamab-Mafodotin ist unter der Nummer EU/3/17/1925 in das europäische Gemeinschaftsregister für Arzneimittel des seltenen Leidens aufgenommen. 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). Belantamab-Mafodotin zur Behandlung des Multiplen Myeloms 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 seit dem 25.08.2020 (EU/1/20/1474/001] zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Zusammenfassung:

Belantamab-Mafodotin ist für die Weiterbehandlung schwer vorbehandelter Patienten mit Multiplem Myelom, deren Erkrankung unter der letzten vorangegangenen Therapie fortgeschritten ist, eine in vielen Aspekten überlegene Alternative zu gängigen Behandlungsansätzen. Hervorstechend sind hier die beeindruckenden Ergebnisse zur Dauer des Ansprechens (11 Monate) und des medianen Gesamtüberlebens (13,7 Monate). Die im Rahmen der Nutzenbewertung begrenzt verwertbaren Lebensqualitätsdaten (EORTC QLQ-C30; EORTC MY-20) zeigen am Ende in keiner der Dimensionen eine signifikante Verschlechterung. Bei einigen Patienten stellen sich in mehreren Dimensionen signifikante Verbesserungen ein. In prominenten Symptomen wie Fatigue und Schmerz berichten viele Patienten (42% bzw. 32%) von einer Abnahme der Beschwerden unter der Therapie mit Belantamab-Mafodotin.

Bei einer Therapie, die am Ende des Therapiespektrums angesiedelt ist, ist dies als Erfolg zu werten.

Die Behandlung bedarf keiner Komedikation mit Kortikosteroiden und der gekoppelte Wirkstoff Mafodotin verursacht keine bisher bekannte erhöhte Rate an Neuropathien.

Unter der Therapie mit Belantamab-Mafodotin werden bei einem Großteil der Patienten (72%) zu einem überwiegenden Teil transiente Nebenwirkungen/Veränderungen am Hornhautepithel (Keratopathie) auftreten, die mit verschwommenem Sehen, trockenem Auge und/oder Visusverschlechterung einhergehen, die aber auch symptomlos verlaufen können. Therapiebegleitende augenärztliche Untersuchungen erlauben eine Früherkennung auch symptomloser Befunde. Darauffolgende Therapieempfehlungen (Dosisreduzierung, Therapiepause, Therapieabbruch) minimieren das Risiko des Fortschreitens, auch der symptomlosen Befunde, machen diese Nebenwirkungen beherrschbar und ermöglichen so zum größten Teil die Normalisierung der Befunde.

Insgesamt besteht aus Sicht von GSK ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Belantamab-Mafodotin, der sich auf dem substantiellen Überlebensvorteil (circa 5 Monate) gründet.

Die Abschätzung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens von Belantamab-Mafodotin 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, erfolgt in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit aus den Daten der DREAMM-2 Studie.

Im Folgenden sind die Ergebnisse für den von der Zulassung abgedeckten Studienarm mit der Dosierung 2,5 mg/kg dargestellt.

Mortalität: Die aktuell in der Literatur verfügbaren Daten von ähnlich schwer vorbehandelten Patienten wie die in der DREAMM-2 Studie berichten über mediane Überlebenszeiten anderer Therapieregime von ca. 9 Monaten (MAMMOTH; STORM-2), wogegen die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin ein mOS von 13,7 (9,9 bis “Nicht erreicht”) Monaten zeigt.

Der numerische Vergleich gegenüber den ~14 Monaten medianem Gesamtüberleben aus der DREAMM-2 Studie (13 Monate Update) deutet diesbezüglich auf eine Überlegenheit von Belantamab-Mafodotin gegenüber Therapieregimen des Versorgungsalltags (MAMMOTH) und klinischer Studien (STORM-2) hin.

Dieser Eindruck verstärkt sich bei der Betrachtung von mOS Daten aus klinischen Studien, in denen weniger stark vorbehandelte RRMM Patienten (5 Vortherapien, 2-fach refraktär gegen ImiD und PI) eingeschlossen waren. In der MM-003 Studie (Pomalidomid/Dexamethason) betrug das mOS 12,7 Monate, in der FOCUS Studie (Carfilzomib mono) mOS 10,2 Monate und in der SIRIUS Studie (Daratumumab mono) mOS 18,6 Monate. In der DREAMM-2 Studie erhielten die Patienten im Mittel bereits 7 Vortherapien und waren 3-fach refraktär gegen ImiD, PI und anti-CD38 mAB Therapien.

Aufgrund der erkennbaren Schwächen einer rein numerischen Gegenüberstellung von mOS-Daten aus verschiedenen Studien kann hinsichtlich der Aussagesicherheit des Zusatznutzens nur ein Anhaltspunkt abgeleitet werden und auch eine genaue Abschätzung der Effektgröße ist limitiert. Aufgrund der erwarteten Größe des Überlebensvorteils (circa 5 Monate) bei 3-fach refraktären Patienten scheint jedoch mindestens ein beträchtlicher Zusatznutzen gerechtfertigt. Es ist anzunehmen, dass Patienten hier sogar einen Überlebensvorteil erleben, der als erheblich einzuschätzen wäre.

Morbidität

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zur Darstellung der Morbidität werden die für Arzt und Patient klinisch bedeutsamen Endpunkte, Dauer des Ansprechens, Zeit bis zum Ansprechen, Qualität des Ansprechens und progressionsfreies Überleben aus der Studie DREAMM-2 herangezogen.

Dauer des Ansprechens

Im Verlauf der Nachuntersuchungen konnte im 13 Monate Update erstmals die mediane Dauer des Ansprechens mit 11 Monaten (95% KI: 4,2 bis „Nicht erreicht“) angegeben werden.

Zeit bis zum Ansprechen:

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 1,5 Monate (95% KI: 1,0-2,1)

Ansprechrates/Qualität des Ansprechens:

Die Daten des 13 Monate Update stellen sich wie folgt dar: 2% der Patienten erreichten ein stringentes, komplettes Ansprechen, 5% ein komplettes, weitere 11% ein sehr gutes partielles und 13% ein partielles Ansprechen. Somit sprechen in Summe 31% der schwer vorbehandelten Patienten (29,3% bei 5-fach refraktären Patienten) partiell oder besser auf die Therapie an (ORR 31%). Unter Einbeziehung von minimalem Ansprechen (4%) und Stabilisierung der Erkrankung (28%) profitieren klinisch insgesamt 63% der Patienten, was zur Beurteilung der Auswahl einer Therapie / Empfehlung für eine Therapie ebenfalls herangezogen werden kann.

Progressionsfreies Überleben:

In der aktuell vorliegenden Datenauswertung der 13-Monats-Nachbeobachtung erstreckt sich das mediane progressionsfreie Überleben auf 2,8 Monate (95% KI,1,6–3,6)

Minimal Residual Disease:

Die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin kann selbst in dieser stark vorbehandelten RRMM-Population sehr tiefe Remissionen hervorrufen. Bei 4 von den 11 Patienten im 2,5 mg Arm, von denen am 90 Tage Update Daten vorlagen, wurde eine MRD Negativität erreicht.

In den Morbiditätsendpunkten zeigen sich, insbesondere bei der Dauer, der Rate und Qualität des Ansprechens auf die Therapie mit Belantamab-Mafodotin, bei diesen schwer vorbehandelten Patienten, bisher nicht beobachtete positive Ergebnisse. Aufgrund der methodischen Unsicherheit der numerischen Vergleiche ist der Nutzen im Rahmen der Nutzenbewertung hier nicht quantifizierbar. Es ist anzunehmen, dass diese Daten für anstehende Entscheidungen für eine Therapie herangezogen werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Von einer erneuten Therapie erwarten stark vorbehandelte und refraktäre Myelom-Patienten zumindest eine Erhaltung der bestehenden gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Angesichts der Schwere der Erkrankung und der Erfahrung aus den Vortherapien ist allein dieser Erhalt für die verbleibende Lebenszeit als patientenrelevant einzustufen. Unüblicherweise liegen hier aus der Phase 2 Studie DREAMM-2 schon Daten aus Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebserkrankungen (EORTC QLQ-C-30) und spezifisch für das Multiple Myelom vor (EORTC QLQ-MY-20).

Beim EORTC QLQ-C30 gab es im Median in keiner der Funktionsskalen eine signifikante negative Veränderung von Baseline zum Behandlungsende. Der Gesamtscore und die emotionale Funktion verschlechterten sich numerisch leicht.

Dem gegenüber stehen klinisch relevante Verbesserungen um mindestens 10 Punkte in mehreren Funktionsskalen. Am Behandlungsende berichteten 26% der Patienten von einer verbesserten körperlichen Funktion, die Rollenfunktion verbesserte sich bei 29%, die soziale Funktion bei 16%, Schlaflosigkeit bei 29%, Diarrhö bei 19% und finanzielle Schwierigkeiten bei 16% der Patienten. Bei Fatigue und Schmerz, dominante Symptome der Erkrankung, berichteten 42% (Fatigue) bzw. 32% (Schmerz) der Patienten von einer Verbesserung der Beschwerden.

Beim EORTC QLQ-MY20 gab es in den Dimensionen Zukunftsperspektive und Nebenwirkungen der Behandlung leichte mediane Verschlechterungen, keine Veränderung bei der Körperwahrnehmung und im 13 Monate Update eine bedeutsame Verbesserung der Krankheitssymptome (Schmerzen in verschiedenen Körperregionen). Trotz der leichten medianen Verschlechterung in der Dimension Zukunftsperspektive im Laufe der Erhebung erreichten 21% der Patienten zu Behandlungsende eine Verbesserung um ≥ 10 Punkte. Eine verbesserte Körperwahrnehmung stellte sich ebenfalls bei 21% der Patienten, und verminderte Krankheitssymptome gar bei 34% der Patienten ein.

Die patientenorientierte Erfassung der kornealen Ereignisse wurde mit 2 Fragebögen realisiert. Für die Einschätzung des Patienten bezüglich der Symptome des trockenen Auges stand der OSDI zur Verfügung, die Auswirkungen auf die sehorientierte Lebensqualität wurde mit dem NEI-VFQ-25 erfasst. Hierbei liefern beide Erhebungen kongruente Ergebnisse. Beide Male verschlechtert sich bei den davon betroffenen Patienten die Symptome klinisch relevant ab Woche 7. Im weiteren Verlauf, gegen Ende der Studie, verbessert sich dann die Symptomatik und deren Einschätzung auf die sehorientierte Lebensqualität wieder, erreicht im Durchschnitt zwar nicht mehr die Ausgangswerte, die Abweichungen sind dann aber klinisch nicht mehr relevant.

Der Einfluss der diesbezüglichen Beeinträchtigung der sehorientierten, gesundheitsbezogenen Lebensqualität bildet sich, parallel verlaufend, im EORTC QLQ-C30 nur in der Dimension „Globaler Gesundheitsstatus“ ab. Hier erreicht in den Erhebungen zur Woche 13 und 19 die Abweichung 10 Punkte und dann im weiteren Verlauf, zusammen mit der Normalisierung der Visus-bewerteten Lebensqualität, wieder nahezu den Ausgangswert. In den Domänen Rollen-/

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

körperliche Funktion zeigt sich während der gesamten Erhebung durch die Visusverschlechterung kein bemerkenswerter Unterschied zwischen Patienten, mit oder ohne Sehbeeinträchtigung. Bei Patienten, die über verschwommenes Sehen berichteten, war nur bei Patienten mit einer Grad 3/4 Beeinträchtigung eine leichte Verschlechterung (dauerhaft unterhalb des bedeutsamen Schwellenwerts) und dies auch wiederum nur im Globalen Gesundheitsstatus zu beobachten.

In der Gesamtbetrachtung werden die Erwartungen der Patienten bezüglich des Erhalts der Lebensqualität erreicht. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist durch die geringe Fallzahl bei den späteren Erhebungen geschmälert, aber auch die Rücklaufquoten der Lebensqualitätserhebung liegen oft schon zu Beginn unter 70%. Zusammenfassend kann aus den Daten, obgleich vielversprechend, kein quantifizierbarer Nutzen abgeleitet werden.

Es ist anzunehmen, dass für anstehende Entscheidungen für eine Therapie, diese Ergebnisse auch mit herangezogen werden.

Sicherheit und Verträglichkeit

Belantamab-Mafodotin wurde in der Studie DREAMM-2 generell gut toleriert, Nebenwirkungen waren beherrschbar und die Patienten erholten sich mit entsprechenden Maßnahmen und den empfohlenen Dosisanpassungen. Die am häufigsten aufgetreten Symptome betrafen verschwommenes Sehen, Verschlechterung des Sehvermögens und trockenes Auge. Thrombozytopenie, infusionsbezogene Nebenwirkung und korneale Ereignisse sind auf die Gabe von Belantamab-Mafodotin zurückzuführen. Ein Patient verstarb an einer Sepsis, was das behandelnde Zentrum als "möglicherweise behandlungsbezogen" eingeschätzt hat.

Die Nebenwirkungen (CTCAE Grad ≥ 3), die bei mehr als 10% der Patienten auftreten sind bis auf eine Ausnahme hämatologischer Natur (Anämie 21%, Thrombozytopenie (22%), verminderte Lymphozytenzahl (13%), Neutropenie (11%)) und als solche den Patienten sowie den behandelnden Onkologen aus den vorangegangenen Therapielinien bekannt. Neu für beide in dieser Indikation, ist das prominente Auftreten kornealer Nebenwirkungen (im Sinne einer Keratopathie) unter der Behandlung, die sich als Veränderungen des oberflächlichen Hornhautepithels (engl. MECs=Microcyst-like epithelial changes) beschreiben lassen und sowohl symptomatisch als auch asymptomatisch verlaufen können.

Über alle Schweregrade wurde diese Nebenwirkungen bei 72% der Patienten (CTCAE Grad ≥ 3 =29%) durch die augenärztliche Begleituntersuchungen diagnostiziert. Zu mehr als 90% waren hierbei Patienten betroffen, welche schon bei der Eignungsuntersuchung Auffälligkeiten im Stroma oder Endothel der Hornhaut hatten. Die Patienten berichten als führende Symptome über ein „trockenes Auge“ (15%), verschwommenes Sehen (25%) und/oder Sehverschlechterungen (18% bis zu 0,4 oder schlechter). Mittels Dosisreduktionen und/oder Aussetzen der Therapie und der Gabe von künstlichen Augentropfen war die Keratopathie kontrollierbar. Generell waren die Ereignisse reversibel und die Patienten erholten sich davon. Im Median hielten die MECs 86,5 Tage an (8-358) und waren im 13-Monats Update bei 77%

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Patienten verschwunden. Verschwommenes Sehen berichteten Patienten über eine Dauer von im Median 42,5 Tagen (6-441), bis zur letzten Datenerhebung hatten sich 67% der Patienten wieder komplett davon erholt. Bei 82% der Patienten mit Visusverschlechterung verbesserte sich das Sehvermögen im Median nach 21,5 (7-64) Tagen wieder

Durch engmaschige, therapiebegleitende augenärztliche Kontroll-/Verlaufsuntersuchungen wird gewährleistet, dass sowohl symptomatische als auch asymptomatische Verläufe früh erkannt und weiterverfolgt werden. Durch Dosisreduzierung, Therapiepause oder auch Therapieabbruch kann ein weiteres Fortschreiten verhindert und eine Normalisierung der Befunde erreicht werden.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	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. ^b	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Für die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden die Zulassungsstudie DREAMM-2 zugrunde gelegt, um eine der Zulassung entsprechende, bestmögliche Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens zu schaffen. Der medizinische

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzen gilt bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) bereits durch die Zulassung als belegt.

Die Prognose für Patienten mit refraktärem und rezidiviertem Multiplen Myelom nach vier vorangegangenen Therapien unter Ausschöpfung gängiger Substanzklassen ist ungünstig. Für diese Patienten bleibt als nächste Therapieoption meist nur die Möglichkeit eines erneuten Behandlungsversuchs mit Kombinationen von Vertretern bereits in früheren Linien verwendeter Substanzklassen, unter Berücksichtigung des damaligen Ansprechens. Unter einer Therapie mit Belantamab-Mafodotin sprechen 31% der Patienten auf die Behandlung innerhalb von 1,5 Monaten über eine mediane Dauer von 11 Monaten an.

Die Effektivität des „Versuch & Hoffnungs-“ Ansatzes im Versorgungsalltag wurde in der MAMMOTH Studie bei Patienten, die im Median 4 Behandlungslinien durchlaufen haben und in der letzten Behandlungslinie refraktär gegenüber Daratumumab geworden sind, dargestellt. Die Ergebnisse bezeichnen die Autoren als „Maßstab für neuen Therapieansätze in dieser Population“. In der numerischen Gegenüberstellung der DREAMM-2 Daten bezüglich des Gesamtüberleben zeigt Belantamab-Mafodotin nun gegenüber allen untersuchten Therapieregimen des „MAMMOTH Versorgungsalltags“ bessere Ergebnisse und das, obwohl in der DREAMM-2 Studie die Patienten im Mittel mit 7 Vortherapien gegenüber 5 in der MAMMOTH Studie behandelt wurden. Bei der Betrachtung der Gesamtpopulation in der MAMMOTH Studie zeigt sich ein mOS von 9,31 Monaten. Die besten Ergebnisse zeigten sich hier bei Patienten, die mit einer Re-Therapie mit Daratumumab plus IMiD (mOS 12,6 Monate) oder mit Carfilzomib plus Alkylanz (mOS 12,7 Monate) in der Folgetherapie behandelt wurden. Demgegenüber stehen die Ergebnisse der DREAMM-2 Studie bei Patienten, welche ebenfalls alle ein Rezidiv unter einer anti-CD38-mAB Therapie erlitten haben, aber zudem mit mehr Vortherapien behandelt wurden. Aktuell zeigen sich hier bei identischen Ansprechraten (MAMMOTH 31% vs. DREAMM-2 31%) im 13 Monate Update für Belantamab-Mafodotin ein für dieses Patientenkollektiv beeindruckendes medianes Gesamtüberleben von 13,7 (9,9 bis „nicht erreicht) Monaten bzw. eine 12 Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit von 57% (KI: 0,46; 0,66) bei einer medianen Dauer des Ansprechens von 11 Monaten.

Der „Aufforderung“ im Schlusswort der MAMMOTH Studie, dass der gegenwärtige Enthusiasmus für neue immuntherapeutische Ansätze (CAR-T-Zellen, bi-spezifische Antikörper, Antikörper-Wirkstoff-Konjugate) bezüglich der Verlängerung des Überlebens durch den Vergleich mit den MAMMOTH Daten bestätigt werden sollte, ist Belantamab-Mafodotin hier eindrucksvoll nachgekommen.

Neben diesen Daten aus dem Versorgungsalltag liegen mit der STORM-2 Studie zumindest numerisch vergleichbare Ergebnisse auch aus einer klinischen Studie vor. In dieser Studie waren Patienten eingeschlossen, deren Erkrankung ebenfalls refraktär auf mindestens ein IMiD, mindestens einen PI und auf Daratumumab war und bei denen unter der letzten Therapie die Krankheit fortgeschritten ist. Mit im Median 7 vorangegangenen Therapieregimen, waren diese Patienten ebenfalls schwer vorbehandelt und trotzdem sprach die Kombination von Selinexor mit Id-Dexamethason noch bei 26% der Erkrankten an. In der mITT-Population lag das mOS bei 8,6 Monaten, bei den Respondern bei 15,6 Monaten.

Nimmt man den dargestellten Überlebensvorteil der Therapie mit Belantamab-Mafodotin gegenüber gängigen und neueren Therapieoptionen als Maßstab, schätzt GSK diesen, trotz der offensichtlichen methodischen Unzulänglichkeiten einer numerischen Gegenüberstellung, mindestens als beträchtlich ein.

Bei den schwer vorbehandelten Patienten im Anwendungsgebiet hat sich, aufgrund der Vorschädigung durch die bisher über Jahre verwendeten Substanzen/Substanzgruppen die Toleranz für deren Nebenwirkungen verschlechtert. Der Anteil von Patienten, bei denen im Versorgungsalltag die Behandlung wegen schlechtem Allgemeinzustand oder der Toxizität der Behandlung aufgeben wird, wird von Therapielinie zu Therapielinie immer größer (2% in der 1L; 20% in der 5L+). In der 5L+ sind neurologische Nebenwirkungen, die der Patient im Gegensatz zu hämatologischen Laborparametern auch spürt, der Hauptgrund die Therapie wegen Toxizität abzubrechen. Über 90% der RRMM Patienten betrachten das Auftreten peripherer Neuropathien als “bedeutsame Nebenwirkung”.

Bei der Entwicklung von Belantamab-Mafodotin wurde MMAF gezielt als zusätzlich angebundenes Toxin ausgewählt, da dieses, im Gegensatz zu anderen Optionen, keine peripheren Neuropathien auslöst. Die kornealen Nebenwirkungen von MMAF sind bekannt, und traten in der Studie auch gehäuft auf. Insgesamt wurde diese bei 72% der Studienteilnehmer diagnostiziert, und zwar bei 25% nach dem ersten Therapiezyklus und insgesamt bei 69% innerhalb der ersten 4 Zyklen. Diesen kornealen Ereignissen wurde durch Dosisreduzierungen und/oder Aussetzung der Therapie entgegnet, sodass sich im 13 Monate Update bei 74% der Patienten diese Nebenwirkung bereits wieder zurückgebildet hatte. Im Rahmen der engmaschigen augenärztlichen Überwachung wurde bei 25% der Patienten die Dosis befundgemäß verringert und bei 47% der Patienten ausgesetzt, um die Auswirkung der Keratopathie zu minimieren, bei insgesamt 3 Patienten wurde die Therapie abgesetzt. Eine Therapieunterbrechung über 3 oder mehr Zyklen war bei ca. der Hälfte der betroffenen Patienten nötig. Bei dem Großteil dieser Patienten (88%) konnte während der Therapiepause der Ansprechgrad auf die Therapie erhalten werden bzw. dieser verbesserte sich auch während der Pause. Mit diesen je nach Ausprägung in der Fachinformation vorgegebenen Dosismodifikationen sind die Sehverschlechterungen beherrschbar bzw. verbessern sich meist bis zur Folgeuntersuchung. Ein kompletter Sehverlust ist bisher nicht beobachtet worden.

Das Risiko des Eintretens eines eventuellen Schadens wird durch die in der Fachinformation angeführten therapiebegleitenden Augenuntersuchungen und befundgemäß zu treffenden Gegenmaßnahmen minimiert. Zusätzlich ist die Zulassung, mit der zur Verfügungstellung von Schulungs- und Informationsmaterial für Ärzte und Patienten über die zu erwartenden kornealen Ereignisse beauftragt.

Das Nutzen/Risiko Verhältnis für den Patienten wird nach Auffassung der Zulassungsbehörden durch die kornealen Nebenwirkungen nicht beeinträchtigt.

Fazit:

Bei einer patientenorientierten Betrachtung der Ergebnisse der DREAMM-2-Studie im Gesamten, scheint es wahrscheinlich, dass die Patienten durch die Therapie mit Belantamab-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mafodotin einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber anderen Therapieoptionen erleben. Ferner kann angenommen werden, dass behandelnde Onkologen, die derzeit vorhandene Evidenz über Sicherheit und Wirksamkeit von Belantamab-Mafodotin in Kontext mit den Erfahrungen aus anderen Therapieregime stellen und in die Therapieentscheidung mit einfließen lassen.

Falls aus methodologischer Sicht ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen nicht darstellbar sein sollte, so sollte der Zusatznutzen als „nicht-quantifizierbar“ eingestuft werden, zumindest solange bis vergleichende Daten aus der beauftragten konfirmatorischen Phase 3 Studie DREAMM-3 eine Quantifizierung erlauben.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Unter allen derzeit eingesetzten Therapieschemata treten bei nicht transplantierbaren Patienten mit Multiplem Myelom auch nach Komplettremissionen Rezidive auf. Dadurch werden die Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung mit einer Vielzahl von Therapien und Therapielinien behandelt. Grundprinzip ist dabei, Arzneimittel mit unterschiedlichen, idealerweise synergistischen Wirkmechanismen einzusetzen, die gleichzeitig die verschiedenen Komponenten der komplexen und zytogenetisch heterogenen Erkrankung adressieren. Bei fortschreitender Erkrankung erfolgen die Rezidive mit zunehmender Zahl der Therapien bislang meist in immer kürzeren Abständen, und jedes Rezidiv ist mit vermehrten Endorganschäden und einer verkürzten Gesamtüberlebenszeit assoziiert. Insbesondere Patienten, die dreifach refraktär gegenüber einem PI, einem IMiD und einem Anti-CD38-Antikörper sind, haben eine sehr schlechte Prognose, mit einer medianen Gesamtüberlebenszeit der unbehandelten Patienten von 1-3 Monaten.

Gemäß der Zulassung für die Monotherapie mit Belantamab-Mafodotin ist die Zielpopulation folgendermaßen definiert: Patienten, die bereits mit mindestens vier Vortherapien behandelt wurden und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem Anti-CD38 monoklonalen Antikörper ist und deren Erkrankung unter der letzten Therapie fortgeschritten ist. Es ist anzunehmen, dass alle Kriterien und somit der zulassungskonforme Einsatz bei Patienten, die vier Therapielinien durchlaufen haben, erfüllt sind.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Im Verlauf der Erkrankung nehmen therapiebedingte und krankheitsbedingte Komorbiditäten, z.B. die bleibende Schädigung der Blutbildung infolge der kumulativen Toxizität oder zunehmende Organschäden, zu. Diese müssen bei der Therapieentscheidung berücksichtigt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

werden und machen unter Umständen bestimmte Therapieoptionen unmöglich. So ist nach mehreren Therapielinien die Kapazität des Knochenmarks zur Blutbildung häufig nachhaltig reduziert und das „Microenvironment“ der Myelomzellen geschädigt. Dies hat neben anderen Komorbiditäten eine fortschreitende Immunsuppression mit Infektneigung zur Folge. Für die Patienten sind Knochenschmerzen, Fatigue, periphere Neuropathien und Infektionen wichtige Symptome. 92% der Patienten in den späteren Therapielinien geben an, dass für sie insbesondere Neuropathien eine Nebenwirkung von Bedeutung darstellen. Die genannten Krankheitscharakteristika führen dazu, dass die Behandlung des rezidivierten oder refraktären Multiplen Myeloms auch nach den Therapiefortschritten der vergangenen Jahre weiterhin eine besondere Herausforderung darstellt. So besteht insbesondere für die Gruppe der stark vorbehandelten und mehrfach refraktären Patienten mit Multiplen Myelom ein hoher medizinischer Bedarf an Medikamenten mit neuen Wirkmechanismen. Diese neuen Therapien sollten insbesondere das Gesamtüberleben verlängern und dabei gut verträglich und nicht auf die Kombination mit etablierten Substanzen angewiesen sein, auf die diese Patienten bereits refraktär sind bzw. die von ihnen nicht mehr vertragen werden und deren Toxizitäten sich schon über einen langen Zeitraum akkumulierten. Idealerweise handelt es sich hierbei um Monotherapien.

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Belantamab-Mafodotin erfüllt diese Anforderungen auf mehrfache Weise: Belantamab-Mafodotin besitzt einen neuartigen Wirkmechanismus. Es ist der erste für die Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassene monoklonale Antikörper, der spezifisch gegen das Oberflächenprotein BCMA gerichtet ist. Auch das mit dem Antikörper gekoppelte Toxin MMAF stellt in der Behandlung des Multiplen Myeloms einen neuartigen Wirkmechanismus dar. Dieses Toxin verursacht nach bisheriger Kenntnis keine peripheren Neuropathien, eine gefürchtete Nebenwirkung mehrerer Standardtherapien beim Myelom. Zudem wird Belantamab-Mafodotin als Monotherapie verabreicht. Schließlich erwies sich Belantamab-Mafodotin in klinischen Studien generell als sicher und gut verträglich. Die häufigste Nebenwirkung von Belantamab-Mafodotin waren vorübergehende korneale Befunde, die symptomlos aber auch symptombehaftet verliefen. Typische Symptome waren verschwommenes Sehen, trockene Augen und/oder vorübergehende Verschlechterung des Visus. Durch engmaschige ophthalmologische Kontrollen lassen sich diese Nebenwirkungen frühzeitig erkennen und bei Bedarf entsprechend therapieren.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	BLNREP 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.	184-567
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	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.	erwachsene 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.	beträchtlich	184-567
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	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.	<p>Auf Basis errechneter Therapiezyklen pro Jahr:</p> <p>277.369,99 – 277.725,07^b</p> <p>Behandlungskosten auf Basis im Mittel erwarteter Therapiezyklen:</p> <p>73.648,82 – 73.821,36^b</p>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Berechnet mit MwSt. von 19%, da G-BA Beschluss im Jahr 2021 gefasst wird.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz- bezeichnung			
Nicht zutreffend				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Blenrep ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat und 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.

Der Zulassungsinhaber verfügt über ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem und ist für den Risiko-Management-Plan und dessen Umsetzung verantwortlich. Bei Verordnung und Anwendung des Arzneimittels sind die Informationen in der Fachinformation für Blenrep zu berücksichtigen.

Die Behandlung mit Blenrep sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung des multiplen Myeloms eingeleitet und überwacht werden. Blenrep muss vor der Verabreichung als intravenöse Infusion von einer medizinischen/pharmazeutischen Fachkraft rekonstituiert und verdünnt werden. Hierzu sollten angemessene Verfahren zur Handhabung befolgt werden.

Die Dosierungsanweisungen sowie die Anleitung zu erforderlichen Dosisanpassungen im Falle kornealer Nebenwirkungen sind zu beachten und hierbei auch die Ergebnisse der Augenuntersuchungen zu berücksichtigen.

Zu den Nebenwirkungen an der Hornhaut können Befunde aus den Augenuntersuchungen und/oder Veränderungen der Sehschärfe gehören. Ophthalmologische Untersuchungen, einschließlich Beurteilung der Sehschärfe und Spaltlampenuntersuchung, sollten vor Behandlungsbeginn, vor den nachfolgenden drei Behandlungszyklen und falls während der Behandlung klinisch angezeigt, durchgeführt werden. Der Patient sollte zudem während der gesamten Behandlung konservierungsmittelfreie Tränenersatzmittel anwenden und das Tragen von Kontaktlinsen vermeiden. Die Patienten sollten drauf hingewiesen werden, dass beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten ist, da Blenrep die Sehkraft beeinträchtigen kann.

Der Zulassungsinhaber stellt gemäß Risiko-Management-Plan Schulungsmaterialien für Hämatologen/Onkologen, Ophthalmologen und Patienten zur Verfügung. Das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schulungsprogramm hat das Ziel, Hämatologen/Onkologen, Ophthalmologen und Patienten zu unterstützen, die mit Belantamab-Mafodotin verbundenen kornealen Risiken zu verstehen, so dass korneale Untersuchungsbefunde und/oder Änderungen des Visus umgehend identifiziert und entsprechend der Produktinformationstexte behandelt werden können.

Mit möglicherweise auftretenden infusionsbedingten Reaktionen sollten gemäß den Anweisungen in der Fachinformation umgegangen werden. Das Auftreten von Thrombozytopenien sollte überwacht werden.

Vor Beginn der Behandlung sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus überprüft werden. Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nicht durchgeführt. Auf der Grundlage der verfügbaren *In-Vitro*- und der klinischen Daten besteht für Belantamab-Mafodotin ein geringes Risiko pharmakokinetischer oder pharmakodynamischer Arzneimittelwechselwirkungen.