

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Belantamab-Mafodotin (BLENREP)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 31.03.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse – DREAMM-2 (Finale Analyse) und DREAMM-3 (Teilpopulation 5L+, Primäre Analyse).....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	22

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ASK	Arzneistoffkatalog
BCMA	B-cell maturation antigen (B-Zell Reifungs-Antigen)
CAR-T-Zellen	Chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen
CBR	Clinical Benefit Rate
CR	<i>Complete Response</i> (vollständiges Ansprechen)
CRF	<i>Case Report Form</i>
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
Dex	Dexamethason
DOR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
EC	European Commission (Europäische Kommission)
EG	Europäische Gemeinschaft
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EoT	End of Treatment
EU	European Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IMiD [®]	Immunomodulatory drugs (immunmodulierender Wirkstoff)
IRT	<i>Interactive Response Technology</i>
KI	Konfidenzintervalle
LQ	Lebensqualität
mAK-CD38	Monoklonaler Anti-CD38-Antikörper
mg	Milligramm
MCID	Minimum Clinically Important Difference
MMAF	Monomethyl-Auristatin-F
MRD	Minimal Residual Disease
N	Anzahl

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

NBB	Nicht berechenbar
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrates)
OS	Overall Survival (mediane Gesamtüberleben)
OSDI	Ocular Surface Disease Index
PFS	Progression Free Survival
PI	Proteasom-Inhibitor
Pom	Pomalidomid
PZN	Pharmazentralnummer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module
QLQ-MY20	Quality of Life Questionnaire 20-item Multiple Myeloma Module
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
sCR	<i>Stringent Complete Response</i> (stringentes vollständiges Ansprechen)
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
SUE	Schwere Unerwünschte Ereignisse
TTR	<i>Time To Response</i> (Zeit bis zum Ansprechen)
UE	Unerwünschte Ereignisse
VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	<i>Very Good Partial Response</i> (sehr gutes partielles Ansprechen)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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 Ireland

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, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Belantamab-Mafodotin
Handelsname:	BLENREP
ATC-Code:	L01FX15
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45204
Pharmazentralnummer (PZN)	16625937
ICD-10-GM-Code	C90.0
Alpha-ID	I21328: Multiples Myelom

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
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 (PI), einem Immunmodulator (IMiD®) und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper (mAK-CD38) ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. ^b	25.08.2020	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Hierbei handelt es sich um eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ durch die EMA im Rahmen des beschleunigten Zulassungsverfahrens, wie im Anhang II Punkt E der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beschrieben. Die EMA fordert zur weiteren Bestätigung der Zulassung in der genannten Indikation die Einreichung der Daten der Zulassungsstudie DREAMM-2 sowie der Studie DREAMM-3. Bei Letzterer 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 PI, einem IMiD [®] und einem mAK-CD38ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Nicht zutreffend
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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 hat Belantamab-Mafodotin den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten und dieser wurde mit der Zulassung bestätigt.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V sowie § 12 Absatz 1 Verfahrensordnung des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs bereits durch die Zulassung als belegt. Zudem hat der Umsatz von Belantamab-Mafodotin mit der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro nicht überstiegen. Für Belantamab-Mafodotin ist aus diesen Gründen keine zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) zu benennen.

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)

DREAMM-2:

Bei der Studie DREAMM-2 handelt es sich um die zulassungsbegründete Phase-II-Studie. In diesem Dossier werden die Daten der finalen Analyse vom 31.03.2022 präsentiert.

DREAMM-3:

Für die aktuell noch laufende, direkt vergleichende Studie DREAMM-3 liegen Ergebnisse aus dem primären Datenschnitt vom 12.09.2022 vor. Für die Bewertung des Zusatznutzens wird die DREAMM-3-Studienpopulation (3L+) auf die zulassungsrelevante Teilpopulation 5L+ zugeschnitten (gesamt: N=44, Belantamab-Mafodotin: N=29, Pom/Dex: N=15) Die Aussagekraft dieser Auswertungen ist aufgrund der kleinen Fallzahl stark limitiert.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse – DREAMM-2 (Finale Analyse) und DREAMM-3 (Teilpopulation 5L+, Primäre Analyse)

Patienten-relevanter Endpunkt	205678 (DREAMM-2)	207495 (DREAMM-3, 5L+)		
	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg (N=97)	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg (N=29)	Pom/Dex (N=15)	Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex
Mortalität, Schätzwert (95% KI)				
OS	Median: 15,3 (9,9; 18,9)	Median: 9,5 (5,1; NBB)	Median: NBB (9,5; NBB)	HR: 2,02 (0,52; 7,85) ⁵ p=0,304 ⁵ HR: 2,33 (0,60; 8,98) ⁶ p=0,210 ⁶
Morbidität, Schätzwert (95% KI)				
ORR	Anteil: 32% (22,9; 42,2)	Anteil: 21% (8,0; 39,7)	Anteil: 60% (32,3; 83,7)	Inverses RR: 2,90 (1,27; 6,61)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten-relevanter Endpunkt	205678 (DREAMM-2)	207495 (DREAMM-3, 5L+)		
	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg (N=97)	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg (N=29)	Pom/Dex (N=15)	Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex
TTR	n (≥PR)=31 Median: 1,5 (1,0; 2,1)	n (≥PR)=6 Median: 0,8 (0,7; 12,5)	n (≥PR)=9 Median: 1,4 (0,7; 2,1)	Inverses HR: 1,10 (0,23; 5,15) p=0,846
DOR	n (≥PR)=31 Median: 12,5 (4,2; 19,3)	n (≥PR)=6 Median: NBB (2,1; NBB)	n (≥PR)=9 Median: 8,2 (2,1; NBB)	Inverses HR: 0,47 (0,04; 5,68) p=0,549
PFS	Median: 2,8 (1,6; 3,6)	Median: 2,6 (1,4; 5,7)	Median: 9,3 (3,5; NBB)	HR: 2,89 (0,91; 9,20) ⁵ p=0,063 ⁵ HR: 3,01 (0,94; 9,66) ⁶ p=0,055 ⁶
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Auswahl)				
	Responder n (%) zu EoT	Responder n (%) im Beobachtungszeitraum + Zeit bis zum ersten Eintreten des Ereignisses (Monate)		
Fatigue				
<i>Verbesserung um ≥10 Punkte</i>	n ¹ =41 Responder ² : 18 (44)	Responder: 13 (45) Median: 1,4 (0,8; NBB)	Responder: 8 (53) Median: 2,0 (0,8; NBB)	Inverses HR: 0,81 (0,23; 2,84) p=0,7622
Schmerz				
<i>Verbesserung um ≥10 Punkte</i>	n ¹ =41 Responder ² : 15 (37)	Responder: 13 (45) Median: 2,7 (1,4; NBB)	Responder: 9 (60) Median: 1,4 (0,7; 6,3)	Inverses HR: 1,44 (0,47; 4,39) p=0,5094
Lebensqualität				
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (Auswahl)				
	Responder n (%) zu EoT	Responder n (%) im Beobachtungszeitraum + Zeit bis zum ersten Eintreten des Ereignisses (Monate)		
Globaler Gesundheitszustand/LQ				
<i>Verbesserung um ≥10 Punkte</i>	n ¹ =41 Responder ² : 7 (17)	Responder: 10 (34) Median: NBB (1,0; NBB)	Responder: 8 (53) Median: 3,6 (0,7; NBB)	Inverses HR: 1,00 (0,27; 3,67) p=0,9858
Sicherheit, n (%)	N=95³	N=29⁴	N=14⁴	N=29⁴ / N=14⁴

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten-relevanter Endpunkt	205678 (DREAMM-2)	207495 (DREAMM-3, 5L+)		
	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg (N=97)	Belantamab-Mafodotin 2,5 mg/kg (N=29)	Pom/Dex (N=15)	Belantamab-Mafodotin vs. Pom/Dex
Jegliche UE	93 (98)	28 (97)	13 (93)	HR: 0,99 (0,51; 1,93) p=0,9971
SUE	43 (45)	13 (45)	5 (36)	HR: 2,18 (0,76; 6,29) p=0,1402
UE CTCAE ≥ 3	81 (85)	20 (69)	12 (86)	HR: 0,90 (0,44; 1,85) p=0,7634
SUE, die zum Tod führten	4 (4)	2 (7)	1 (7)	HR: 0,94 (0,09; 10,38) p=0,9606
UE, die zum Therapieabbruch führten	11 (12)	1 (3)	2 (14)	HR: 0,31 (0,03; 3,52) p=0,3169
UE, die zu Dosisreduktion führten	34 (36)	5 (17)	6 (43)	HR: 0,52 (0,16; 1,73) p=0,2809
OSDI				
	Veränderung zu Baseline an EoT	Responder n (%) im Beobachtungszeitraum + Zeit bis zum ersten Eintreten des Ereignisses (Monate)		
Verbesserung um $\geq 15\%$ ⁷	NB	Responder: 4 (14) Median: NBB (NBB; NBB)	Responder: 1 (7) Median: NBB (NBB; NBB)	Inverses HR: 0,59 (0,05; 7,38) p=0,6789
<p>¹ Anzahl der Patienten mit Daten zu Baseline, als auch Daten zum Erhebungszeitpunkt (Behandlungsende)</p> <p>² Responder = Verbesserung ≥ 10 Punkte (MCID)</p> <p>³ Full-Safety Population</p> <p>⁴ Safety-Population</p> <p>⁵ Analysen basierend auf den beiden Stratifizierungsfaktoren „ISS Stadium“ und „Vorbehandlung mit mAK-CD38“ entsprechend den Angaben aus dem zentralen IRT System sowie dem Stratifizierungsfaktor „Anzahl vorheriger Therapielinien“ aus der klinischen Datenbank, wie im CRF berichtet.</p> <p>⁶ Analysen basierend auf den Stratifizierungsfaktoren aus der klinischen Datenbank, wie im CRF berichtet.</p> <p>⁷ $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gemäß den Vorgaben in der Vorlage zu Modul 4.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Für diese tabellarische Übersicht werden nur ausgewählte Ergebnisse dargestellt.</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auf Basis der positiven Ergebnisse hinsichtlich der Verlängerung der Überlebenszeit – insbesondere für Patienten mit Ansprechen – dem guten Ansprechen insgesamt und der Verbesserung bzw. Stabilisierung der Symptomatik, sowie einem handhabbaren Verträglichkeitsprofil und dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich ein **Anhaltspunkt** auf einen **nicht-quantifizierbaren** Zusatznutzen ableiten.

Geben Sie in Tabelle 1-8 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 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
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 PI, einem IMiD [®] und einem mAK-CD38, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	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)

Im vorliegenden Nutzendossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Belantamab-Mafodotin für das zugelassene Anwendungsgebiet untersucht. Bei Belantamab-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mafodotin handelt es sich um ein Orphan Drug, sodass der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V bereits mit Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission vom 25.08.2020 als belegt gilt.

Die in diesem Nutzendossier vorgelegten finalen Ergebnisse der zulassungsbegründeten Studie DREAMM-2 zeigen eine lange Überlebenszeit mit einem medianen OS von 15,3 Monaten. Insbesondere für Patienten mit Ansprechen (\geq MR) wird die Überlebenszeit deutliche auf 35,3 Monate verlängert. Die Gesamtansprechrates beträgt insgesamt 32%. Die Zeit bis zum Ansprechen (bezogen auf Patienten \geq PR) ist kurz mit medianen 1,5 Monaten und das Ansprechen dauert im Median 12,5 Monaten an. Weiterhin ist insgesamt eine Verbesserung bzw. Stabilisierung der Symptomatik anhand der EORTC QLQC30 Symptomskalen bei einem relevanten Anteil der Patienten erkennbar und der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte gezeigt werden. Die finalen Ergebnisse zu den UE bestätigen das handhabbare Verträglichkeitsprofil von Belantamab-Mafodotin.

Mit den primären Ergebnissen aus der Studie DREAMM-3 wurden zusätzlich direkt vergleichende Daten gegenüber der Standardtherapie Pom/Dex für die zulassungsrelevante Teilpopulation 5L+ vorgelegt. Aufgrund des Zuschnitts auf die Teilpopulation 5L+ ergibt sich eine geringe Fallzahl, welche unter anderem die Aussagekraft der Ergebnisse stark einschränkt. Die Studienergebnisse zum primären Datenschnitt zeigen im Vergleich zu Pom/Dex keine signifikanten Unterschiede im medianen OS. Für Patienten mit Ansprechen (\geq MR) unter Belantamab-Mafodotin zeigt sich, wie auch in der Studie DREAMM-2, ein deutlich verlängertes medianes OS (Median nicht erreicht). Einschränkend ist zu ergänzen, dass das OS aufgrund der noch nicht erlangten Datenreife zum primären Datenschnitt nicht abschließend bewertbar ist. Die Zeit bis zum Ansprechen unter Belantamab-Mafodotin (bezogen auf Patienten \geq PR) ist kurz mit 0,8 Monaten und die Dauer des Ansprechens erscheint länger anzuhalten als mit Pom/Dex (Median nicht erreicht vs. 8,2 Monate). Die *Time-to-Event*-Analysen zur Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen Belantamab-Mafodotin und Pom/Dex. Die Analysen zu den UE zeigen keine neuen oder unerwarteten *Safety*-Signale und bestätigen das handhabbare Verträglichkeitsprofil von Belantamab-Mafodotin. Im Vergleich zu Pom/Dex zeigt sich beim UE Neutropenie ein signifikanter Vorteil zugunsten von Belantamab-Mafodotin hinsichtlich Inzidenz und Zeit bis zum Ereignis.

In der Gesamtschau entsprechen die beobachteten Effekte einer klinisch bedeutsamen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Die Zulassung bestätigt eine positive Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses. Entsprechend wird Belantamab-Mafodotin als Monotherapie zur Behandlung dieser stark vorbehandelten Patientenpopulation, für die nur noch wenige Therapieoptionen verfügbar sind, in der deutschen S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie empfohlen (⁷AWMF, 2022). Auf Basis der vorliegenden Ergebnisse ist ein **Anhaltspunkt** auf einen **nicht -quantifizierbaren** Zusatznutzen ableitbar.

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)

Im Kollektiv der nicht transplantierbaren Patienten mit Multiplem Myelom sind sämtliche Therapien palliativ intendiert und auch nach Komplettremissionen treten regelhaft Rezidive auf. Dadurch werden die Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung mit einer Vielzahl von Therapien behandelt. Bei fortschreitender Erkrankung erfolgen die Rezidive mit zunehmender Zahl der Therapielinien in immer kürzeren Abständen, und jedes Rezidiv ist mit vermehrter Morbidität und einer verkürzten weiteren Gesamtüberlebenszeit assoziiert. Insbesondere Patienten, die dreifach refraktär gegenüber einem PI, einem IMiD[®] und einem mAK-CD38 sind, haben eine sehr schlechte Prognose.

Gemäß Zulassung definiert sich die Zielpopulation für die Monotherapie mit Belantamab-Mafodotin aus erwachsenen Patienten, die bereits mit mindestens vier Vortherapien behandelt wurden und deren Erkrankung sich refraktär gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD[®] und einem mAK-CD38 gezeigt hat und deren Erkrankung unter der letzten Therapie fortgeschritten ist.

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)

Der therapeutische Bedarf ergibt sich aus der hohen Krankheitslast und Heterogenität der Zielpopulation sowie aus den limitierten zur Verfügung stehenden Therapieoptionen.

Belantamab-Mafodotin ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der mit dem Zytostatikum MMAF konjugiert ist. MMAF wird so gezielt zu den Zellen des Multiplen Myeloms transportiert, im Innern der Myelomzellen freigesetzt und führt durch die zytotoxische Wirkung zum programmierten Zelltod. Dieser Wirkmechanismus ist einzigartig unter den derzeit zugelassenen Arzneimitteln für das rezidierte/refraktäre Multiple Myelom.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das fast ausschließlich auf reife B-Lymphozyten und Myelomzellen beschränkte Expressionsmuster von BCMA ermöglicht eine sehr zielgerichtete, selektive Wirksamkeit gegen die Tumorzellen bei gleichzeitig bestmöglicher Schonung anderer zellulärer Strukturen, insbesondere der Blutbildung. Auch das mit dem Antikörper gekoppelte Toxin mcMMAF stellt in der Behandlung des Multiplen Myeloms einen einzigartigen Wirkmechanismus dar. Dieses Toxin verursacht nach bisheriger Kenntnis keine peripheren Neuropathien, eine gefürchtete Nebenwirkung mehrerer Standardtherapien beim Myelom. Die Behandlung bedarf keiner Komedikation mit Kortikosteroiden, was sich sowohl in der Studie DREAMM-2 als auch DREAMM-3 als sicher und gut verträglich erwies.

Folglich ist Belantamab-Mafodotin eine innovativ wirksame sowie einfach applizierbare Therapiemöglichkeit für Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben und umfangreiche Refraktäritäten auf PI, IMiD® und mAK-CD38 entwickelt haben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD® und einem mAK-CD38ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	570 – 1.130
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 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 1-10: 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	Erwachsene Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD [®] und einem mAK-CD38 ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	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 PI, einem IMiD [®] und einem mAK--CD38 ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Nicht-quantifizierbar	570 – 1.130
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 1-11 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD [®] und einem mAK-CD38 ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Gemäß FI (17 Zyklen) ^b : 179.327,41€ - 179.887,69€ Durchschnittliche Anzahl an Behandlungen (5,1 Zyklen) ^{c, d} : 53.521,33€ - 53.627,14€
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Darstellung der fiktiven Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr gemäß Fachinformation (FI): Bei einem, gemäß FI, 3-wöchigem Abstand der Behandlungszyklen ergeben sich rein rechnerisch 17 Behandlungszyklen pro Patient pro Jahr. Gemäß der Fachinformation sollte die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin bis zum erneuten Progress der Erkrankung bzw. nicht mehr tolerierbarer Toxizität durchgeführt werden. Die rechnerisch ermittelte Behandlungsdauer gemäß FI stellt sowohl im Studienumfeld als auch im Behandlungsalltag eine Überschätzung dar und wird lediglich formal gemäß den Vorgaben der VerFO aufgeführt.</p> <p>c: Basierend auf der, in der zulassungsbegründeten DREAMM-2 Studie, im Mittel beobachteten Anzahl an Behandlungen</p> <p>d: In der DREAMM-3 Studie wurde im Mittel eine Anzahl von 5,0 Behandlungszyklen beobachtet, womit die Beobachtungen in der DREAMM-2 Studie bestätigt werden.</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-12 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
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)

Die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin muss unter der Aufsicht von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die in der Behandlung des Multiplen Myeloms erfahren sind. Die Behandlung sollte bis zur Progression der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden. Entsprechende Dosierungen und Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen oder Toxizitäten sind der FI von Belantamab-Mafodotin zu entnehmen.

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. Bei Patienten mit Symptomen trockener Augen können gemäß den Empfehlungen des Augenarztes zusätzliche Therapien in Erwägung gezogen werden. Die Patienten sollten drauf hingewiesen werden, dass beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten ist, da BLENREP die Sehkraft beeinträchtigen kann.

Mit möglicherweise auftretenden infusionsbedingten Reaktionen, sowie im Falle vermuteter Pneumonitis, sollte gemäß den Anweisungen in der FI 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.