

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Belantamab-Mafodotin (BLENREP)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 3 A

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.

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

Stand: 31.03.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	14
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	16
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	21
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	25
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	26
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	27
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	37
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	37
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	40
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	43
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	54
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	56
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	59
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	60
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	64
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	64
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	72
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	73
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	77
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	79
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	80
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	80
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	81
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	87

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Geschlechtsspezifische Prävalenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) für die Jahre 2014 bis 2019	17
Tabelle 3-2: Geschlechtsspezifische Inzidenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) für die Jahre 2014 bis 2019	18
Tabelle 3-3: Prognose der 10-Jahresprävalenz und der Inzidenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0).....	20
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	21
Tabelle 3-5: Tabellarische Zusammenfassung der Berechnungsschritte zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Belantamab-Mafodotin, ausgehend von der prognostizierten 10-Jahresprävalenzspanne für 2023	25
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	26
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	43
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	51
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	53
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) (²² GSK, 2023)	55
Tabelle 3-15: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	78
Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	82

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten von ICD-10 C90 nach Geschlecht, Deutschland 2017 bis 2018, je 100.000 Personen (⁴ RKI, 2021)	18
Abbildung 3-2: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C90, Deutschland 1999 bis 2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022 (je 100.000 Personen; unter Verwendung des alten Europastandards) (⁴ RKI, 2021)	19

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Anti CD 38 AK	Anti CD 38 Antikörper
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AST	Aspartat-Transaminase
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikationssystem
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCMA	B-Zell-Reifungsantigen
BMG	Bundesministeriums für Gesundheit
BMV-Ä	Bundemantelvertrag Ärzte
CAR-T	Chimeric Antigen Receptor – T-Zell-Therapie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EC	Europäische Kommission (European Commission)
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EKV	Entgeltkatalogverordnung
EMA	European Medicines Agency
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Ggf	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GoÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GOP	Gebührenordnungsposition

GSK	GlaxoSmithKline & Co. KG
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IgG	humanes Immunglobulin G
IMiD®	Immunomodulatory Drugs (immunmodulierender Wirkstoff)
IRRs	Infusion-related reactions
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KV	Krankenversicherung
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen
mAK-CD38	Monoklonaler Anti-CD38-Antikörper
mcMMAF	Maleimidocaproyl-Monomethyl-Auristatin F
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MM	Multiplés Myelom
MMAF	Monomethyl-Auristatin F
OIS	Oncology Information Service
OPS-Code	Operationen- und Prozedurenschlüssel
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechráte)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PES	Polyethersulfon
PFS	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PI	Proteasom-Inhibitoren
PKV	Private Krankenversicherung
RKI	Robert Koch Institut
RMP	Riskmanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SGB V	Fünftés Sozialgesetzbuch
SMM	Smouldering Multiple Myeloma
TEM	Tränenersatzmittel
u.a.	Unter anderem

ULN	Upper limit of normal
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WiO	Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen
ZfKD	Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

BLNREP ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung des Multiplen Myeloms (MM) bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Vortherapien 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 (¹EC, 2020).

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 (²EC, 2017;³EMA, 2020;⁴EC, 2022).

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 (⁵G-BA, 2023). 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.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA fand am 10.03.2022 statt (⁶G-BA, 2022).

Da Belantamab-Mafodotin als Orphan Drug zugelassen ist, ist für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet keine ZVT zu benennen (siehe Abschnitt 3.1.1).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 3.1.2).

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Informationen zu den Regelungen zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs sind dem SGB V und der Verordnung des Europäischen Parlaments und Rates entnommen. Diese gesetzlichen Regelungen sind öffentlich zugänglich.

Die Angaben zum Status von Belantamab-Mafodotin als Orphan Drug sind der Datenbank der EMA entnommen. Des Weiteren wurden die Fachinformation von BLENREP (⁷GSK, 2022) sowie die Niederschrift zum G-BA Beratungsgespräch im März 2022 als Quellen herangezogen (⁶G-BA, 2022).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. EC, European Commission. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 25.8.2020 granting a conditional marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "BLENREP - belantamab mafodotin", an orphan medicinal product for human use 2020 04.11.2022.

2. EC, European Commission. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 16.10.2017 über die Ausweisung des Arzneimittels "Humanisierter monoklonaler Antikörper gegen „B Cell Maturation Antigen“ konjugiert mit Maleimidocaproyl-Monomethylauristan F" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des

Europäischen Parlaments und des Rates 2017 04.11.2022.

3. EMA, European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report BLENREP (belantamab mafodotin) 2020 29.08.2022. Available from: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1474.htm>.

4. EC, European Commission. Union Register of medicinal products for human use 2022 29.08.2022. Available from: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1474.htm>.

5. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Oktober 2022, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 03.02.2023 B3 in Kraft getreten am 4. Februar 2023 04.11.2022. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3055/VerfO_2022-10-20_iK_2023-02-04.pdf.

6. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-456 Belantamab-Mafodotin zur Behandlung des multiplen Myeloms. 2022 19.05.2022.

7. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation für BLENREP 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2022 23.09.2022. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023119>.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Das Multiple Myelom (MM) ist eine maligne, lymphoproliferative Erkrankung, die durch eine Vermehrung monoklonaler, entarteter Plasmazellen gekennzeichnet ist. Klonale Plasmazellen akkumulieren im Knochenmark und zerstören dadurch die gesunde Hämatopoese. Meist produzieren und sezernieren sie funktionslose, monoklonale Immunglobuline (M-Proteine, Paraproteine) (¹Abedinpour, et al., 2017). Grundlage der Entstehung eines MM scheinen Veränderungen im B-Zell-Genom zu sein, insbesondere die Translokation anti-apoptotischer und/oder proliferationsfördernder Gene an die Promotorregion der Immunglobulin-Gene (²Schmidmaier, et al., 2017). Die genetischen Veränderungen, die die maligne Myelomzelle von physiologischen B- oder Plasmazellen unterscheiden, sind jedoch komplex, sodass bislang keine für sich allein ursächliche Mutation identifiziert werden konnte. Das Risiko an einem MM zu erkranken, steigt mit dem Alter. Die höchste Inzidenzrate wird in der neunten Lebensdekade erreicht, wohingegen Erkrankungen vor dem 45. Lebensjahr äußerst selten sind (³Lamerz, 2017;⁴RKI, 2021). Darüber hinaus erkranken Männer häufiger am MM als Frauen, wie sich in Statistiken unabhängig vom Alter abzeichnet (³Lamerz, 2017;⁵RKI, 2022).

Die ersten Symptome des Multiplen Myeloms sind meist unspezifisch und umfassen Leistungsminderung, Schwäche, Müdigkeit und Knochenschmerzen (¹Abedinpour, et al., 2017). Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung können u. a. folgende Symptome auftreten: Knochenläsionen, die mit zunehmenden Knochenschmerzen und pathologischen Frakturen einhergehen, Knochenmarksinsuffizienz mit Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie, Niereninsuffizienz bis hin zum Nierenversagen, Neuropathien sowie Infekte, die durch das geschwächte Immunsystem der Patienten begünstigt werden. Letztere gehören zu den häufigsten sekundären Todesursachen bei Myelom-Patienten (¹Abedinpour, et al., 2017;⁶Mai, et al., 2018).

Mit fortschreitender Erkrankung nimmt der Einfluss des Myeloms auf das Immunsystem zu. Zusätzlich zum Verlust der humoralen Immunantwort, der bedingt ist durch die Expansion der malignen, klonalen Plasmazellen, wird auch das gesunde Knochenmark verdrängt, wodurch es zu einer zunehmenden Immunsuppression kommt (⁷Noonan, et al., 2011;⁸Morgan, et al., 2012;⁹Díaz-Tejedor, et al., 2021). Diese begünstigt das Auftreten von Infektionen, die dann unter Umständen für den Patienten lebensbedrohlich sind. Im Stadium einer fortgeschrittenen Erkrankung sind zwar Myelom-spezifische Immunzellen in signifikanter Zahl vorhanden,

können aber keine effektive Immunantwort gegen die Tumorzellen mehr ausüben (⁷Noonan, et al., 2011). Zusätzlich zu diesen Myelom-bedingten Faktoren wird das Immunsystem sukzessive durch die multiplen Therapielinien geschwächt, da diese oft immunsupprimierend wirken (¹Abedinpour, et al., 2017; ¹⁰Schütt, et al., 2006). Weitere Charakteristika einer fortschreitenden Erkrankung sind u. a. M-Protein-induzierte Nierenfunktionseinschränkungen oder Nierenversagen (¹¹Hutchison, et al., 2012; ¹²Stringer, et al., 2011) bzw. das Auftreten von Weichteilplasmozytomen (extramedulläre Erkrankung). In späten Erkrankungsphasen kann das Multiple Myelom in eine Plasmazell-Leukämie übergehen, eine äußerst aggressive lymphoproliferative Erkrankung, die mit schlechtem Therapieansprechen und kurzen Überlebenszeiten assoziiert ist (¹³Horny, et al., 2017).

Die Prognose des Myelom-Patienten hängt von unterschiedlichen Faktoren ab, wie dem Alter und Allgemeinzustand des Patienten, vom Stadium der Erkrankung, sowie von spezifischen Eigenschaften des Myeloms, wie beispielsweise zytogenetischen Eigenschaften, der Wachstumsrate, der Produktion von monoklonalem Protein, der Produktion von Zytokinen und dem Ansprechen auf die Therapie (¹⁴Greipp, et al., 2005; ¹⁵Rajkumar, 2013; ¹⁶Palumbo, et al., 2015; ¹⁷Gulla, et al., 2020). Unbehandelt führt das Multiple Myelom bei 50% der Patienten innerhalb von sechs Monaten zum Tod (¹⁸Dietzfelbinger, et al., 2017).

Mit der Einführung der Proteasom-Inhibitoren (PIs), der immunmodulierenden Medikamente (IMiD[®]) sowie der mAK-CD38 haben sich die Überlebenschancen von Patienten mit Multiplem Myelom in den letzten zwanzig Jahren deutlich verbessert (¹⁷Gulla, et al., 2020; ¹⁹Kumar, et al., 2014; ²⁰Dimopoulos, et al., 2022; ²¹Mateos, et al., 2020; ²²Laubach, et al., 2021; ²³Touzeau, et al., 2022; ²⁴Moreau, et al., 2021; ²⁵Goldschmidt, et al., 2021). Diese Therapien ermöglichten bei etwa der Hälfte der Patienten zumindest vorübergehend eine komplette Remission mit längerfristiger Kontrolle der Erkrankung, was zu einem verlängerten medianen OS von etwa fünf bis sechs Jahren führte (²⁶Kumar, et al., 2008; ²⁷Palumbo, et al., 2011; ²⁸Castelli, et al., 2013; ²⁹Joao, et al., 2014; ³⁰Fonseca, et al., 2017). Seitdem hat die Einführung weiterer neuer Arzneimittel, wie beispielsweise des XPO1-Inhibitors und den CAR-T-Zelltherapien, zu einer stetigen Verbesserung der Therapie geführt (³¹Dimopoulos, et al., 2016; ³²Palumbo, et al., 2016; ³³Attal, et al., 2019; ³⁴Bonello, et al., 2019; ³⁵Chari, et al., 2019; ³⁶Grosicki, et al., 2020; ³⁷Munshi, et al., 2021; ³⁸Berdeja, et al., 2021; ³⁹Puertas Martínez, et al., 2022; ⁴⁰Martin, et al., 2022).

Um die Krankheitsaktivität möglichst langfristig zu kontrollieren, sollte die Myelom-Therapie Arzneimittel mit unterschiedlichen, optimalerweise synergistischen Wirkmechanismen beinhalten, die simultan oder nacheinander die multiplen Komponenten der komplexen und zytogenetisch heterogenen Erkrankung adressieren (⁴¹Nooka, et al., 2016; ⁴²Kumar, et al., 2017; ⁴³Larocca, et al., 2017). Dennoch treten unter allen Therapieschemata, auch nach Komplettremission, unweigerlich Rezidive auf, wodurch die Patienten letztendlich mit einer Vielzahl von Therapielinien behandelt werden müssen (⁴⁴Yong, et al., 2016; ⁴⁵Sonneveld, et al., 2016; ⁴⁶Usmani, et al., 2016; ⁴⁷Agarwal, et al., 2017; ⁴⁸Mikhael, 2020; ⁴⁹Laubach, et al., 2016).

Charakterisierung der Zielpopulation

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 anti-CD38 monoklonalen Antikörper gezeigt hat und deren Erkrankung unter der letzten Therapie fortgeschritten ist (⁵⁰EC, 2020; ⁵¹GSK, 2022).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Der derzeitige Therapiestandard beim rezidierten/refraktären Multiplen Myelom, insbesondere in den späten Therapielinien, ist eine Zweifach- oder Dreifach-Kombinationstherapie auf Basis eines PI oder eines IMiD[®]. Die Wahl der Arzneimittel richtet sich dabei nach der Wirksamkeit der Therapien in den vorangegangenen Linien, der Verträglichkeit und den Komorbiditäten der Patienten (⁵²DGHO, et al., 2018; ⁵³AWMF, 2022). Durch die Verfügbarkeit von mehreren für die Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassenen Arzneimitteln sind die möglichen Kombinationen inzwischen sehr vielfältig und erlauben auch eine Sequenztherapie. Über die Behandlung von Patienten, die mehrfach refraktär gegenüber den Standardbehandlungsoptionen sind, gibt es gegenwärtig keinen klaren Konsens (⁴⁸Mikhael, 2020; ⁵³AWMF, 2022; ⁵⁴Dimopoulos, et al., 2010; ⁵⁵Smith, et al., 2021). Stattdessen erfolgt die Behandlung individualisiert auf Grundlage verschiedener patienten-, behandlungs- und krankheitsbezogenen Faktoren, wobei in der Regel den gleichen Wirkstoffprinzipien folgend, mit teilweise anderen Vertretern aus der entsprechenden Wirkstoffklasse erneut möglichst Kombinationen eingesetzt werden (⁵⁶Merz, et al., 2019).

Trotz dieser signifikanten Verbesserung der Myelomtherapie rezidivieren die meisten Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung (⁴⁵Sonneveld, et al., 2016). Dieser typische Verlauf des MM ist auf die zunehmende Refraktärität der Patienten auf die eingesetzten therapeutischen Substanzen und Wirkmechanismen zu erklären: Subklone der Myelomzellen widerstehen den eingesetzten Therapien oder entwickeln unter dem Selektionsdruck der Medikamente Resistenzmechanismen und können den Erkrankungsverlauf fortsetzen (⁵⁷Kumar, et al., 2004; ⁵⁸Fakhri, et al., 2016; ⁵⁹Manier, et al., 2017; ⁶⁰Yang, et al., 2015; ⁶¹Mandalà, et al., 2018; ⁶²Vo, et al., 2022; ⁶³Van de Donk, et al., 2018). Diese zunehmende Aggressivität der Tumorklone führt zu immer kürzeren Remissionszeiten, was die schlechte Prognose mehrfach rezidivierter Patienten erklärt (⁴²Kumar, et al., 2017; ⁴⁷Agarwal, et al., 2017; ⁵⁷Kumar, et al., 2004; ⁶⁴Kumar, et al., 2012; ⁶⁵Harousseau, et al., 2017). Aus diesem Grund ist der Wechsel der Substanzklasse bei Patienten mit rezidiertem/refraktärem Multiplen Myelom nicht nur zielführend, sondern entscheidend für den weitergehenden Krankheitsverlauf.

Therapiebedingte und krankheitsbedingte Komorbiditäten, z. B. die bleibende Schädigung der Blutbildung infolge der kumulativen Toxizität oder zunehmende Organschäden, die bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden müssen und ggf. bestimmte Therapieoptionen unmöglich machen, kommen hinzu (⁵⁴Dimopoulos, et al., 2010;⁶⁶Laubach, et al., 2011;⁶⁷Mohty, et al., 2012;⁶⁸Jakubowiak, 2012;⁶⁹Drurie, et al., 2018). Nach mehreren Therapielinien ist die Kapazität des Knochenmarks zur Blutbildung häufig nachhaltig reduziert und das „*Microenvironment*“ der Myelomzellen geschädigt (⁵⁷Kumar, et al., 2004;⁷⁰Goldschmidt, et al., 2014). Dies hat auch eine fortschreitende Immunsuppression mit Infektneigung zur Folge (¹Abedinpour, et al., 2017;⁷¹Cook, et al., 1999).

Für diese 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 (⁷²He, et al., 2020).

Die beschriebenen Krankheitscharakteristika führen dazu, dass die Behandlung des rezidierten/refraktären Multiplen Myeloms auch nach den Therapiefortschritten der vergangenen Jahre weiterhin eine besondere Herausforderung darstellt. Das mediane OS dieser Patienten beträgt meist lediglich 6 Monate (⁷³Gandhi, et al., 2019). Aufgrund der umfangreichen Refraktäritäten auf die drei wichtigsten Anti-Myelom-Wirkstoffklassen PI, IMiD[®] und mAK-CD38 stehen diesen Patienten, mit Selinexor und Melflufen, nur noch limitierte Therapieoptionen zur Verfügung (²⁰Dimopoulos, et al., 2022).

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.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Belantamab-Mafodotin

Belantamab-Mafodotin 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. (⁵¹GSK, 2022). Der therapeutische Bedarf ergibt sich aus der hohen Krankheitslast und Heterogenität der Zielpopulation sowie aus den limitierten zur Verfügung stehenden Therapieoptionen.

Belantamab-Mafodotin ist eine zielgerichtete Therapie des Multiplen Myeloms, die sich wie Teclistamab und die CAR-T-Zelltherapien gegen das Oberflächenantigen BCMA richtet. Dennoch unterscheiden sich alle drei Therapieansätze hinsichtlich ihrer Wirkmechanismen und ihrer Toxizitätsprofile (⁵¹GSK, 2022;⁷⁴EMA, 2022;⁷⁵BMS, 2022;⁷⁶Janssen, 2022). 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. Zudem erfolgt die Wirkung von Belantamab-Mafodotin im Gegensatz zu Teclistamab und CAR-T-Zelltherapien T-Zell-unabhängig. Bei letzteren beiden Therapieansätzen ist ein funktioneller T-Zell-Pool entscheidend (⁷⁷Wang, et al., 2019; ⁷⁸Paul, et al., 2022).

Dieses 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 neuartigen 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. Entsprechend wird die Monotherapie in der aktuellen S3-Leitlinie erwähnt (⁵³AWMF, 2022).

Folglich ist Belantamab-Mafodotin eine innovativ wirksame sowie einfach applizierbare Therapiemöglichkeit für Patienten mit rezidiertem/refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben und umfangreiche Refraktaritäten auf PI, IMiD® und mAK-CD38entwickelt haben.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz des Multiplen Myeloms in Deutschland wird auf die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) zurückgegriffen. Die Daten des RKI und des ZfKD zum Multiplen Myelom beruhen auf dem ICD (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)-10-Code C90 (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen). Auf diese Diagnosegruppe entfallen ca. 1,2% aller Krebsneuerkrankungen bei Frauen und 1,3% bei Männern, sowie 1,8% aller Krebssterbefälle bei Frauen und gleichermaßen bei Männern (⁴RKI, 2021). 2019 lag die Inzidenz deutschlandweit bei 6.690 Fällen, wobei 2.949 Frauen und 3.741 Männer betroffen waren (Tabelle 3-2). Die 5-

Jahresprävalenz wird für selbiges Jahr auf 21.912 Personen (9.529 Frauen, 12.383 Männer) und die 10-Jahresprävalenz auf 32.160 Personen (14.164 Frauen, 17.996 Männer) geschätzt (Tabelle 3-1).

Der Schlüssel ICD-10 C90 umfasst neben dem Multiplen Myelom (ICD-10 C90.0) auch das Krankheitsbild der Plasmazellenleukämie (ICD-10 C90.1), des extramedullären Plasmozytoms (ICD-10 C90.2) und des solitären Plasmozytoms (ICD-10 C90.3). Innerhalb der Diagnosegruppe stellt das Multiple Myelom mit ca. 97,3% allerdings den überwiegenden Anteil dar (⁷⁹Janssen-Cilag, 2018). Dieser beruhte auf den Daten der Landeskrebsregister Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Saarland und Schleswig-Holstein, welche Inzidenzen für die Unterdiagnosegruppen berichten.

Tabelle 3-1: Geschlechtsspezifische Prävalenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) für die Jahre 2014 bis 2019

Jahr	2014	2015	2016	2017	2018	2019
5-Jahresprävalenz						
Frauen	9.575	9.879	9.849	9.888	9.861	9.529
Männer	11.482	11.944	12.333	12.384	12.480	12.383
Gesamt	21.057	21.823	22.182	22.272	22.341	21.912
Davon ICD-10 C90.0 ¹	20.488	21.234	21.583	21.671	21.738	21.320
10-Jahresprävalenz						
Frauen	13.235	13.770	14.032	14.318	14.386	14.164
Männer	16.067	16.782	17.472	17.773	17.980	17.996
Gesamt	29.302	30.552	31.504	32.091	32.366	32.160
Davon ICD-10 C90.0 ¹	28.511	29.727	30.653	31.225	31.492	31.292
¹ Aus der Diagnosegruppe ICD-10 C90 entfallen ca. 97,3% auf ICD-10 C90.0 (⁷⁹ Janssen-Cilag, 2018)						

Tabelle 3-2: Geschlechtsspezifische Inzidenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) für die Jahre 2014 bis 2019

Jahr	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Frauen	3.166	3.290	3.204	3.184	2.931	2.949
Männer	3.777	4.063	4.204	3.971	3.770	3.741
Gesamt	6.943	7.353	7.408	7.155	6.701	6.690
Davon ICD-10 C90.0 ¹	6.756	7.154	7.208	6.962	6.520	6.509

¹Aus der Diagnosegruppe ICD-10 C90 entfallen ca. 97,3% auf ICD-10 C90.0 (⁷⁹Janssen-Cilag, 2018)

Das Multiple Myelom tritt gehäuft in höherem Alter auf mit einem medianen Alter bei Diagnose von 74 Jahren bei Frauen und 72 Jahren bei Männern (⁵²DGHO, et al., 2018). Die höchste Zahl an Erkrankungsfällen tritt dabei in der Altersgruppe 70 bis 79 Jahre auf (⁵²DGHO, et al., 2018), wobei die Erkrankungsrate bezogen auf die Bevölkerung bei Frauen und Männern in der Altersgruppe 80 bis 84 Jahre am größten ist, siehe Abbildung 3-1.

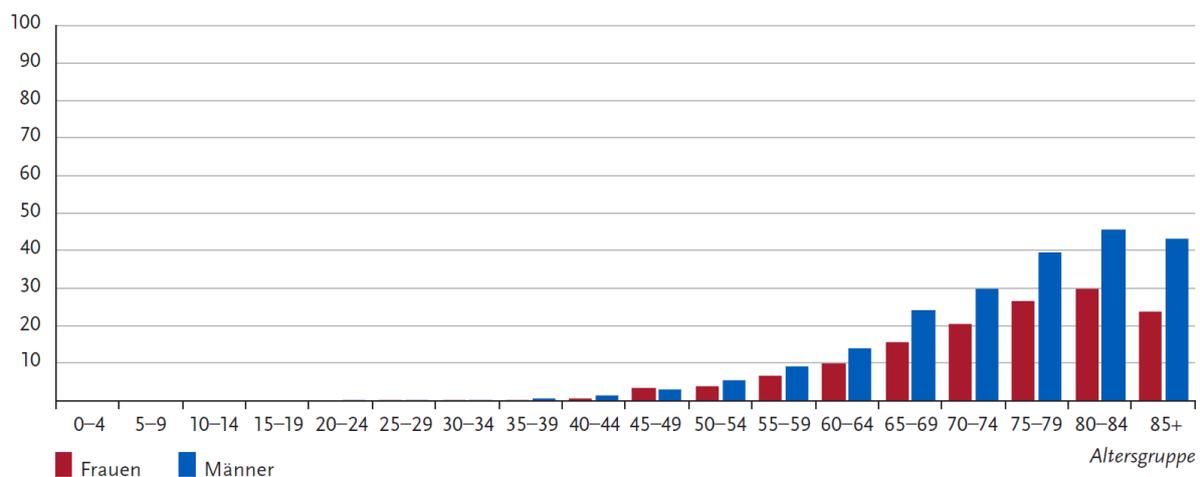


Abbildung 3-1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten von ICD-10 C90 nach Geschlecht, Deutschland 2017 bis 2018, je 100.000 Personen (⁴RKI, 2021)

Für beide Geschlechter zeigt sich, dass die altersstandardisierten Erkrankungsraten seit 2005 nahezu konstant sind (⁴RKI, 2021), wohingegen die altersstandardisierten Sterberaten leicht zurückgingen (siehe Abbildung 3-2). Die Krankheitsprognose ist mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 54% bei Frauen und 56% bei Männern trotz einer Vielzahl neuer Therapiealternativen jedoch immer noch ungünstig (⁴RKI, 2021).

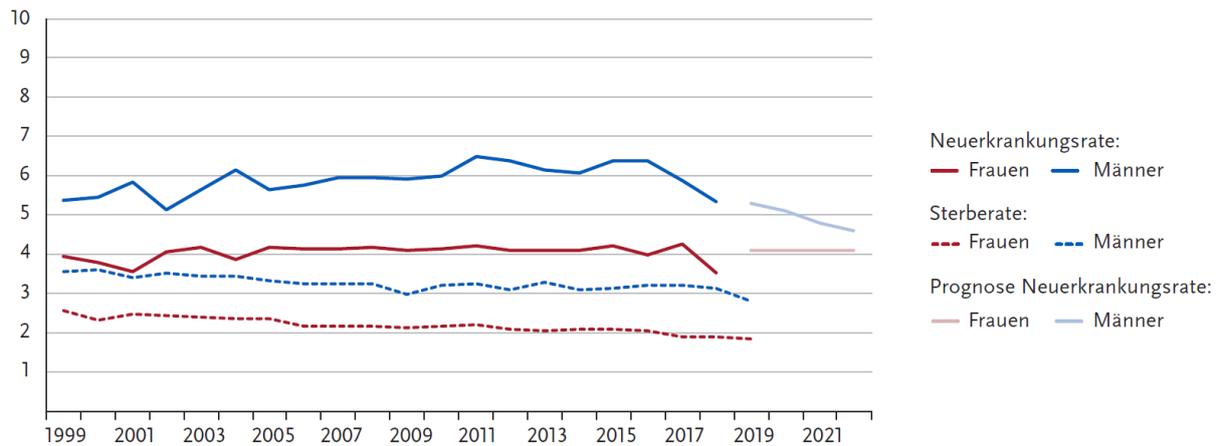


Abbildung 3-2: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C90, Deutschland 1999 bis 2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022 (je 100.000 Personen; unter Verwendung des alten Europastandards) (⁴RKI, 2021)

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

Die Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz des Multiplen Myeloms über die nächsten 5 Jahre ist mit großer Unsicherheit verbunden. Es ist davon auszugehen, dass die Zahl von Personen im höheren Alter und damit auch mit höherem Erkrankungsrisiko weiter zunimmt. Damit einhergehend ist auch ein leichter Anstieg der Inzidenz zu erwarten (⁵²DGHO, et al., 2018). Das RKI prognostizierte für das Jahr 2022 6.500 Neuerkrankungen und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) für das Jahr 2040, allein auf Grund des demographischen Wandels, etwa 8.500 Neuerkrankungen (⁴RKI, 2021; ⁵²DGHO, et al., 2018). Um zu einer Abschätzung über die Entwicklung der epidemiologischen Kennzahlen zum Multiplen Myelom in den nächsten 5 Jahren zu gelangen, wird die mittlere jährliche Steigerungsrate basierend auf den verfügbaren Datenzeiträumen des RKI zur jeweiligen Kennzahl herangezogen und pro Kennzahl eine Ober- und Untergrenze für die ermittelte Schätzung errechnet. Entsprechend der Datenverfügbarkeit im RKI-Datensatz zur 10-Jahresprävalenz und Inzidenz werden folgende Zeiträume für die Berechnung der mittleren jährlichen Steigerungsraten herangezogen:

- **10-Jahresprävalenz:** 2004 bis 2019 für die Obergrenze und 2014 bis 2019 für die Untergrenze der Prävalenzprognose
- **Inzidenz:** 1999 bis 2019 für die Obergrenze und 2014 bis 2019 für die Untergrenze der Inzidenzprognose

Der Berechnung der mittleren jährlichen Steigerungsrate liegt dabei jeweils der folgende Ansatz zugrunde:

$$\text{Jährliche Steigerungsrate} = \sqrt[k]{\frac{\text{Kennzahl am Ende des Betrachtungszeitraums}}{\text{Kennzahl am Anfang des Betrachtungszeitraums}}} - 1$$

mit k = Differenz in Jahren zwischen dem Ende und dem Anfang des Betrachtungszeitraums

Für die 10-Jahresprävalenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen ergibt sich unter Betrachtung des Zeitraums 2014 bis 2019 eine mittlere jährliche Steigerungsrate von 1,88%. Wird der Zeitraum zwischen 2004 und 2019 herangezogen, ergibt sich für selbige Rate ein Wert von 3,27%, wodurch insgesamt eine Spanne für die mittlere jährliche Steigerungsrate der 10-Jahresprävalenz von 1,88% bis 3,27% ermittelt wird. Hieraus ergibt sich, ausgehend von den aktuellsten verfügbaren Prävalenzdaten des RKI für das Jahr 2019, eine prognostizierte 10-Jahresprävalenz von 38.025 bis 42.949 Patienten für das Jahr 2028, von welchen wiederum in etwa 36.998 bis 41.790 Patienten auf das Multiple Myelom (ICD-10 C90.0) entfallen (siehe Tabelle 3-3).

Für die Inzidenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen wird anhand der Daten des RKI zum Zeitraum 2014 bis 2019 eine negative mittlere jährliche Steigerungsrate von -0,74% ermittelt. Dahingegen führt eine Betrachtung des Zeitraums 1999 bis 2019 zu einer positiven Steigerungsrate von 1,37%, was in einer Spanne von -0,74% bis 1,37% für die mittlere jährliche Steigerungsrate der Inzidenz resultiert. Basierend hierauf leitet sich, erneut ausgehend von den aktuellsten verfügbaren Daten des RKI zur Inzidenz für das Jahr 2019, eine prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2028 von 6.258 bis 7.559 Patienten ab. Unter Abzug der 2,7%, welche nicht dem ICD-10 Code C90.0 entsprechen, folgt eine Prognose zur Inzidenz des Multiplen Myeloms für das Jahr 2028 von 6.089 bis 7.355 Patienten.

Insgesamt kann auf der Grundlage dieser Prognosen zur Häufigkeit des Multiplen Myeloms davon ausgegangen werden, dass die 10-Jahresprävalenz im Laufe der betrachteten Jahre ansteigen wird, während die Inzidenz voraussichtlich stabil bleibt.

Tabelle 3-3: Prognose der 10-Jahresprävalenz und der Inzidenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0)

Jahr	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Untergrenze der 10-Jahresprävalenzprognose (mittlere jährliche Steigerungsrate: 1,88%)									
ICD-10 C90	32.764	33.380	34.007	34.646	35.297	35.960	36.636	37.324	38.025
ICD-10 C90.0 ^a	31.880	32.479	33.089	33.710	34.344	34.989	35.646	36.316	36.998
Obergrenze der 10-Jahresprävalenzprognose (mittlere jährliche Steigerungsrate: 3,27%)									

ICD-10 C90	33.211	34.295	35.416	36.573	37.767	39.001	40.275	41.591	42.949
ICD-10 C90.0 ^a	32.314	33.369	34.460	35.585	36.748	37.948	39.188	40.468	41.790

Untergrenze der Inzidenzprognose (mittlere jährliche Steigerungsrate: -0,74%)									
ICD-10 C90	6.641	6.591	6.543	6.494	6.446	6.399	6.351	6.304	6.258
ICD-10 C90.0 ^a	6.461	6.413	6.366	6.319	6.272	6.226	6.180	6.134	6.089
Obergrenze der Inzidenzprognose (mittlere jährliche Steigerungsrate: 1,37%)									
ICD-10 C90	6.781	6.874	6.968	7.063	7.160	7.257	7.357	7.457	7.559
ICD-10 C90.0 ^a	6.598	6.688	6.780	6.872	6.966	7.061	7.158	7.256	7.355
^a Aus der Diagnosegruppe ICD-10 C90 entfallen ca. 97,3% auf ICD-10 C90.0 (⁷⁹ Janssen-Cilag, 2018)									

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Belantamab-Mafodotin	647 – 1.283	570 – 1.130

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Belantamab-Mafodotin ist als Monotherapie für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die bereits mindestens vier Vortherapien 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.

Die Zielpopulation zeichnet sich daher durch folgende Eigenschaften aus:

- Diagnose eines Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0)
- Mindestens vier vorausgegangene Therapien
- Refraktärität gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD[®] und einem mAK-CD38
- Krankheitsprogression während der letzten Therapie

Zur Quantifizierung der Zielpopulation von Belantamab-Mafodotin sind keine direkten, publizierten Zahlen verfügbar. Für die Herleitung der Zielpopulation von Belantamab-Mafodotin wird auf die Prävalenzdaten aus dem vorherigen Abschnitt 3.2.3, wissenschaftliche Publikationen zur Epidemiologie des Multiplen Myeloms sowie frühere Nutzenbewertungsverfahren aus der Indikation des Multiplen Myeloms in der gleichen Therapielinie wie Belantamab-Mafodotin zurückgegriffen (⁴⁶Usmani, et al., 2016;⁵¹GSK, 2022;⁷⁰Goldschmidt, et al., 2014;⁸⁰Lonial, et al., 2020;⁸¹Lonial, et al., 2016). Sofern möglich, wird mit einer Spanne der Patientenpopulation gerechnet, um mögliche Unsicherheiten durch die Übertragung von Inzidenzwerten auf die Prävalenz abzudecken. Die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation wird ähnlich wie in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren in vier Schritten hergeleitet (siehe Tabelle 3-5).

Schrittweise Herleitung der GKV-Zielpopulationsgröße

- 1. Prognostizierte 10-Jahresprävalenz des Multiplen Myeloms für 2023:** Basis der Schätzung der Zielpopulationsgröße ist die in Abschnitt 3.2.3 ermittelte prognostizierte Spanne der 10-Jahresprävalenz für das Jahr 2023 für die Diagnosegruppe ICD-10 C90 von 34.646 bis 36.573 Patienten. Von diesen Patienten sind ca. 97,3% dem ICD-10-Code C90.0 zuzuordnen (⁷⁹Janssen-Cilag, 2018), woraus sich eine Spanne von 33.710 bis 35.585 Patienten mit Multiplem Myelom ableitet (Tabelle 3-3).

2. Patienten mit therapiebedürftigem Multiplem Myelom: Patienten mit einem schwelenden Multiplem Myelom (*smouldering multiple myeloma*, SMM) sind nicht oder noch nicht therapiebedürftig und damit nicht Teil der Zielpopulation. Daten aus Schweden und den USA deuten auf einen Anteil von ungefähr 14% SMM-Patienten bei Diagnosestellung hin (⁸²Ravindran, et al., 2016; ⁸³Kristinsson, 2013). Ravindran et al. beziffern den Anteil an Patienten mit SMM an allen Neuerkrankungen des Multiplem Myeloms mit 13,7%. Grundlage für ihre Analyse waren 86.327 Patienten, die in der *National Cancer Database* (NCDB) erfasst sind und zwischen 2003 und 2011 diagnostiziert wurden. Die NCDB erfasst mehr als 70% aller Krebsneuerkrankungen in den USA (⁸²Ravindran, et al., 2016). Die Schätzung aus Schweden von Kristinsson et al. basiert auf Daten des *Swedish Myeloma Registry*, in dem alle neuerkrankten Patienten mit Multiplem Myelom in Schweden erfasst werden. Zwischen 2008 und 2011 wurden 2.494 Patienten neu diagnostiziert, von denen 14,4% ein SMM aufwiesen (⁸³Kristinsson, 2013). Eine Analyse von Kyle et al. bezog alle zwischen 1970 und 1995 diagnostizierten Patienten mit Multiplem Myelom der *Mayo Clinic* ein und fand einen Anteil von 8% SMM-Patienten (⁸⁴Kyle, et al., 2007). Schlussfolgernd wird für den Anteil der SMM-Patienten an allen Patienten mit Multiplem Myelom von einer Spanne von 8% bis 14,4% ausgegangen, welche von der in Schritt 1 identifizierten Patientenzahl abgezogen wird.

Hierbei ist zu beachten, dass sich der Anteil der SMM-Patienten auf Neuerkrankungen bezieht und eine Übertragung dieses Anteils auf die in Schritt 1 ermittelte Prävalenz mit Unsicherheit verbunden ist. Dieser Unsicherheit der Schätzung wird jedoch durch die Anwendung einer Spanne von 8% bis 14,4% Rechnung getragen. Somit ergeben sich nach Abzug der SMM-Patienten 28.856 bis 32.738 Patienten mit behandlungsbedürftigem Multiplem Myelom.

3. Patienten mit mindestens 4 Vortherapien und einem Krankheitsprogress: Um den Anteil der Patienten abzuschätzen, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben wird auf Daten aus der Versorgungsrealität zurückgegriffen. In einer Querschnittsstudie untersuchten Raab et al. das Patientenmanagement in Europa anhand 7.635 Patienten mit Multiplem Myelom. In Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Schweiz und UK wurden in dieser Untersuchung behandelnde Ärzte eingeschlossen, die mindestens 3 Jahre klinische Erfahrung, mindestens 10 Patienten mit Multiplem Myelom pro Monat behandeln und die Verantwortung für den Behandlungsbeginn der eingeschlossenen Patienten hatten. Von den 7.635 untersuchten Patienten befanden sich zum Befragungszeitpunkt 3.559 Patienten in Behandlung, davon 46% in Erstlinien-, 26% in Zweitlinien-, 18% in Drittlinien-, 8% in Viertlinien- und 2% in Fünftlinientherapie (oder nachfolgender Therapielinie) (⁸⁵Raab, et al., 2016).

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens zur Erstbewertung von Belantamab-Mafodotin im Multiplem Myelom wurden in der Stellungnahme eines pharmazeutischen Unternehmens die Ergebnisse einer durch das markt- und

versorgungsforschende Unternehmen *OncologyInformationService* (O.I.s) durchgeführten Analyse dargestellt (⁸⁶IQWiG, 2021). Darin wird ein Versorgungsanteil in Höhe von 4% für Patienten mit Multiplem Myelom angegeben, die sich in einer 5. Therapielinie befinden. Dieser Anteilswert beschreibt an einem Multiplen Myelom erkrankte Patienten, die jeweils am Ende des 1. und 2. Halbjahres 2019 und des 1. Halbjahres 2020 unter Therapie standen. Da die diesem Anteilswert zugrundeliegende Datenbasis (teilweise) aktueller ist als bei vergleichbaren Untersuchungen, sich ausschließlich auf den deutschen Versorgungskontext bezieht und entsprechend bereits vom G-BA als geeigneter Schätzer bewertet wurde, wird dieser Wert als beste verfügbare Evidenz ebenfalls für die vorliegende Kalkulation herangezogen (⁸⁷G-BA, 2021).

GSK geht davon aus, dass nach der vierten Therapielinie bei einem Großteil der Patienten das Kriterium der Refraktärität gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD[®] und einem mAK-CD38 erfüllt ist. Da es hierzu jedoch keine genauen Daten gibt, werden alle Patienten in der fünften Therapielinie der Zielpopulation zugerechnet. Darüber hinaus ist die in Schritt 3 ermittelte Spanne aufgrund der vorliegenden Evidenz als konservativ einzustufen, da eine mögliche Unterschätzung des Anteils der Zielpopulation an allen behandlungsbedürftigen Patienten mit Multiplem Myelom gegeben sein könnte. Dies ist darauf zurückzuführen, dass möglicherweise eine nicht abschätzbare Anzahl von Patienten nach der Drittlinienbehandlung bereits mit vier Therapien behandelt worden ist.

Zusammenfassend lässt sich abschätzen, dass der Anteil der Patienten, die mindestens vier Vortherapien erhalten haben und auf die letzte Therapie refraktär sind, 2% bis 4% aller behandlungsbedürftigen Patienten mit Multiplem Myelom beträgt. Übertragen auf die in Schritt 2 berechnete Anzahl der Patienten mit behandlungsbedürftigem Multiplen Myelom leitet sich hieraus eine Spanne von 577 bis 1.310 Patienten für die Größe der Zielpopulation in Deutschland ab.

- 4. Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation:** Abschließend wird die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ermittelt. Dazu werden die Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 herangezogen, welche für das Jahr 2021 einen Bevölkerungsstand in Deutschland von 83.237.124 ausgeben (⁸⁸Destatis, 2022). In der GKV gab es im Jahr 2021 im Jahresdurchschnitt 73.294.342 Versicherte, woraus für 2021 ein Anteil von 88,1% gesetzlich Versicherter in Deutschland resultiert (⁸⁹BMG, 2023). Angewandt auf die in Schritt 3 berechnete Spanne ergibt sich für die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation eine Spanne von 508 bis 1.153 Patienten.

Dieses Ergebnis liegt äußerst nah an der im G-BA-Beschluss zur Erstbewertung von Belantamab-Mafodotin ermittelten Spanne. Daher folgt GSK aus Gründen der Verfahrenskonsistenz der im G-BA-Beschluss vom März 2021 angegebenen GKV-Zielpopulationsgröße von 570 bis 1.130 Patienten und legt diese Spanne als

bestmöglichen Schätzer für die GKV-Zielpopulationsgröße fest (⁹⁰G-BA, 2021). Rückgerechnet anhand des GKV-Versichertenanteils von 88,1% ergibt sich hieraus für die Größe der Zielpopulation in Deutschland eine Spanne von 647 bis 1.283 Patienten.

Tabelle 3-5: Tabellarische Zusammenfassung der Berechnungsschritte zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Belantamab-Mafodotin, ausgehend von der prognostizierten 10-Jahresprävalenzspanne für 2023

Herleitungsschritt	10-Jahres-Prävalenzspanne
1 Prognose der 10-Jahresprävalenz des Multiplen Myeloms (ICD-10-Code C90.0) für das Jahr 2023 (entspricht 97,3% der Patienten mit ICD-10-Code C90)	33.710 – 35.585
2 Patienten mit therapiebedürftigem Multiplen Myelom (nach Abzug von Patienten mit schwelendem Multiplen Myelom, entspricht 85,6% – 92,0%)	28.856 – 32.738
3 Patienten mit mindestens 4 Vortherapien und einer Krankheitsprogression laut Fachinformation (entspricht 2% – 4%)	577 – 1.310
4 Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (entspricht 88,1%)	508 – 1.153
Zum Vergleich: 10-Jahresprävalenzspanne aus dem G-BA-Erstbeschluss von Belantamab-Mafodotin vom 4. März 2021	570 – 1.130

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Belantamab-Mafodotin	Erwachsene Patienten, die bereits mindestens vier Vortherapien 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 quantifizierbar	570 – 1.130
CD: Cluster of differentiation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMiD®: Immunmodulatorisches Arzneimittel (Immunomodulatory Drug).			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Belantamab-Mafodotin wurde in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitet (⁹¹GSK, 2023). Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen liegt für die gesamte Patientengruppe vor.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

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

Zur Charakterisierung der Zielpopulation von Belantamab-Mafodotin wurden die relevanten Informationen aus der Fachinformation herangezogen.

Für epidemiologische Daten zum Multiplen Myelom wurde auf Daten des Krebsregisters des RKI zurückgegriffen. Die Recherche fand zwischen dem 09.01.2023 und dem 03.02.2023 statt und wurde am 03.02.2023 letztmalig aktualisiert.

Die Eingrenzung der Zielpopulation erfolgt basierend auf der Grundlage der RKI-Daten und wurde analog zu früheren Nutzenbewertungen, einschließlich der Erstbewertung zu Belantamab-Mafodotin, hergeleitet. Aufgrund der hohen allgemeinen Akzeptanz der öffentlich zugänglichen Daten des RKI für den deutschen Versorgungskontext wird keine ergänzende Literaturrecherche durchgeführt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Abedinpour F; Fischer N. Stadieneinteilung. Manual - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Multiples Myelom 5 Auflage. Zuckschwerdt Verlag: Zuckschwerdt Verlag; 2017. p. 37-9.

2. Schmidmaier R; Bassermann F; Lamerz R. Klinisch relevante Grundzüge zur Pathogenese. Manual - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Multiples Myelom 5 Auflage. Zuckschwerdt Verlag: Zuckschwerdt Verlag; 2017. p. 15-22.

3. Lamerz R. Epidemiologie. Manual - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Multiples Myelom 5 Auflage. Zuckschwerdt Verlag: Zuckschwerdt Verlag; 2017. p. 6-14.

4. RKI, Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland 2017/2018 2021 14.02.2023. Available from:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html.

5. RKI, Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten Multiples Myelom 2022 13.02.2023. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Multiples%20Myelom/multiples_myelom_node.html.
6. Mai EK; Haas E-M; Lücke S; Löpprich M; Kunz C; Pritsch M, et al. A systematic classification of death causes in multiple myeloma. *Blood cancer journal*. 2018; 8(3): 30.
7. Noonan K; Borrello I. The immune microenvironment of myeloma. *Cancer Microenvironment*. 2011; 4: 313-23.
8. Morgan GJ; Walker BA; Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nature Reviews Cancer*. 2012; 12(5): 335-48.
9. Díaz-Tejedor A; Lorenzo-Mohamed M; Puig N; García-Sanz R; Mateos M-V; Garayoa M, et al. Immune system alterations in multiple myeloma: Molecular mechanisms and therapeutic strategies to reverse immunosuppression. *Cancers*. 2021; 13(6): 1353.
10. Schütt P; Brandhorst D; Stellberg W; Poser M; Ebeling P; Müller S, et al. Immune parameters in multiple myeloma patients: influence of treatment and correlation with opportunistic infections. *Leukemia & lymphoma*. 2006; 47(8): 1570-82.
11. Hutchison CA; Batuman V; Behrens J; Bridoux F; Sirac C; Dispenzieri A, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nature Reviews Nephrology*. 2012; 8(1): 43-51.
12. Stringer S; Basnayake K; Hutchison C; Cockwell P. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone Marrow Res*. 2011; 2011(493697): 9 pages.
13. Horny H-P; Sotlar K. Formenkreis der Plasmazellneoplasien. Manual - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge 5 Auflage. Zuckschwerdt Verlag: Zuckschwerdt Verlag; 2017.
14. Greipp PR; Miguel JS; Durie BG; Crowley JJ; Barlogie B; Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology*. 2005; 23(15): 3412-20.

15. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. 2013; 88(3): 225-35.
16. Palumbo A; Avet-Loiseau H; Oliva S; Lokhorst HM; Goldschmidt H; Rosinol L, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *Journal of clinical oncology*. 2015; 33(26): 2863.
17. Gulla A; Anderson KC. Multiple myeloma: The (r) evolution of current therapy and a glance into the future. *Haematologica*. 2020; 105(10): 2358.
18. Dietzfelbinger H; Straka C. Geschichte des Multiplen Myeloms. Manual - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Multiples Myelom 5 Auflage. Zuckschwerdt Verlag: Zuckschwerdt Verlag; 2017.
19. Kumar SK; Dispenzieri A; Lacy MQ; Gertz MA; Buadi FK; Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014; 28(5): 1122-8.
20. Dimopoulos M-A; Richardson P; Lonial S. Treatment options for patients with heavily pretreated relapsed and refractory multiple myeloma. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2022; 22(7): 460-73.
21. Mateos M-V; Cavo M; Blade J; Dimopoulos MA; Suzuki K; Jakubowiak A, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2020; 395(10218): 132-41.
22. Laubach JP; Kaufman JL; Sborov DW; Reeves B; Rodriguez C; Chari A, et al. Daratumumab (DARA) plus lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone (RVd) in patients (Pts) with transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): updated analysis of griffin after 24 months of maintenance. *Blood*. 2021; 138: 79.
23. Touzeau C; Perrot A; Hulin C; Manier S; Macro M; Caillot D, et al. Daratumumab carfilzomib lenalidomide and dexamethasone as induction therapy in high-risk, transplant-eligible patients with newly diagnosed myeloma: Results of the phase 2 study IFM 2018-04. *American Society of Clinical Oncology*; 2022.
24. Moreau P; Hulin C; Perrot A; Arnulf B; Belhadj K; Benboubker L, et al. Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem-cell transplant in patients

with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021; 22(10): 1378-90.

25. Goldschmidt H; Mai EK; Nievergall E; Fenk R; Bertsch U; Tichy D, et al. Addition of isatuximab to lenalidomide, bortezomib and dexamethasone as induction therapy for newly-diagnosed, transplant-eligible multiple myeloma patients: the phase III GMMG-HD7 trial. *Blood*. 2021; 138: 463.

26. Kumar SK; Rajkumar SV; Dispenzieri A; Lacy MQ; Hayman SR; Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008; 111(5): 2516-20.

27. Palumbo A; Bringhen S; Ludwig H; Dimopoulos MA; Bladé J; Mateos MV, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011; 118(17): 4519-29.

28. Castelli R; Gualtierotti R; Orofino N; Losurdo A; Gandolfi S; Cugno M. Current and emerging treatment options for patients with relapsed myeloma. *Clinical Medicine Insights: Oncology*. 2013; 7: CMO. S8014.

29. Joao C; Costa C; Coelho I; Vergueiro MJ; Ferreira M; da Silva MG. Long-term survival in multiple myeloma. *Clinical case reports*. 2014; 2(5): 173-9.

30. Fonseca R; Abouzaid S; Bonafede M; Cai Q; Parikh K; Cosler L, et al. Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000–2014. *Leukemia*. 2017; 31(9): 1915-21.

31. Dimopoulos MA; Oriol A; Nahi H; San-Miguel J; Bahlis NJ; Usmani SZ, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375(14): 1319-31.

32. Palumbo A; Chanan-Khan A; Weisel K; Nooka AK; Masszi T; Beksac M, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375(8): 754-66.

33. Attal M; Richardson PG; Rajkumar SV; San-Miguel J; Beksac M; Spicka I, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2019; 394(10214): 2096-107.

34. Bonello F; Mina R; Boccadoro M; Gay F. Therapeutic monoclonal antibodies and antibody products: current practices and development in multiple myeloma. *Cancers*. 2019; 12(1): 15.
35. Chari A; Vogl DT; Gavriatopoulou M; Nooka AK; Yee AJ; Huff CA, et al. Oral selinexor–dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2019; 381(8): 727-38.
36. Grosicki S; Simonova M; Spicka I; Pour L; Kriachok I; Gavriatopoulou M, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2020; 396(10262): 1563-73.
37. Munshi NC; Anderson Jr LD; Shah N; Madduri D; Berdeja J; Lonial S, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2021; 384(8): 705-16.
38. Berdeja JG; Madduri D; Usmani SZ; Jakubowiak A; Agha M; Cohen AD, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *The Lancet*. 2021; 398(10297): 314-24.
39. Puertas Martínez B; Mateos MV; González-Calle V. Anti-BCMA cAR T-cell therapy: changing the natural history of multiple myeloma. Lippincott Williams & Wilkins; 2022.
40. Martin T; Usmani SZ; Berdeja JG; Agha M; Cohen AD; Hari P, et al. Ciltacabtagene autoleucel, an Anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor T-cell therapy, for relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 2-year follow-up. *Journal of Clinical Oncology*. 2022: JCO. 22.00842.
41. Nooka AK; Lonial S. Novel combination treatments in multiple myeloma. *Oncology*. 2016; 30(5): 451-65.
42. Kumar S; Dimopoulos M; Kastritis E; Terpos E; Nahi H; Goldschmidt H, et al. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia*. 2017; 31(11): 2443-8.
43. Larocca A; Mina R; Gay F; Brinchen S; Boccadoro M. Emerging drugs and combinations to treat multiple myeloma. *Oncotarget*. 2017; 8(36): 60656.

44. Yong K; Delforge M; Driessen C; Fink L; Flinois A; Gonzalez-McQuire S, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *British journal of haematology*. 2016; 175(2): 252-64.
45. Sonneveld P; Broijl A. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2016; 101(4): 396.
46. Usmani S; Ahmadi T; Ng Y; Lam A; Desai A; Potluri R, et al. Analysis of real-world data on overall survival in multiple myeloma patients with ≥ 3 prior lines of therapy including a proteasome inhibitor (PI) and an immunomodulatory drug (IMiD), or double refractory to a PI and an IMiD. *The oncologist*. 2016; 21(11): 1355-61.
47. Agarwal A; Chow E; Bhutani M; Voorhees PM; Friend R; Usmani SZ. Practical considerations in managing relapsed multiple myeloma. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2017; 17(2): 69-77.
48. Mikhael J. Treatment options for triple-class refractory multiple myeloma. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2020; 20(1): 1-7.
49. Laubach J; Garderet L; Mahindra A; Gahrton G; Caers J; Sezer O, et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2016; 30(5): 1005-17.
50. EC, European Commission. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 25.8.2020 granting a conditional marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "BLENREP - belantamab mafodotin", an orphan medicinal product for human use 2020 04.11.2022.
51. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation für BLENREP 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2022 23.09.2022. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023119>.
52. DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; OeGHO, Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; onkopedia. onkopedia leitlinie Multiples Myelom 2018 26.09.2022. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.

53. AWMF, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom; Kurzversion 1.0 - Februar 2022. www.awmf.org; 2022 13.04.2022.
54. Dimopoulos MA; Terpos E; Chanan-Khan A; Leung N; Ludwig H; Jagannath S, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *Journal of clinical oncology*. 2010; 28(33): 4976-84.
55. Smith R; Xze M; Dorrow N; Varughese P; Hoge C; Buckingham T, et al. Real-world Treatment Patterns and Outcomes of Triple Exposed Multiple Myeloma (MM) Patients Treated in Community Oncology Practices in the US (Poster No. MM-079). 2021 18.08.2021.
56. Merz M; Vande Broek I; Perez M; Kolb B; Symeonidis A; Nikolousis E, et al. Evolving Treatment Trends in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in Europe from 2016 to 2018: Analysis of a Multi-National Survey 2019 14.02.2023. Available from: <https://oncologyinformationservice.com/wp-content/uploads/pdf/Publikationen%20PDFs/3115%20ASH%20Poster%202019%20Tx%20Trends%20Multiple%20Myeloma%20in%20Europe.pdf>.
57. Kumar SK; Therneau TM; Gertz MA; Lacy MQ; Dispenzieri A; Rajkumar SV, et al., editors. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*; 2004: Elsevier.
58. Fakhri B; Vij R. Clonal evolution in multiple myeloma. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2016; 16: S130-S4.
59. Manier S; Salem KZ; Park J; Landau DA; Getz G; Ghobrial IM. Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications. *Nature reviews Clinical oncology*. 2017; 14(2): 100-13.
60. Yang W-C; Lin S-F. Mechanisms of drug resistance in relapse and refractory multiple myeloma. *BioMed research international*. 2015; 2015.
61. Mandalà M; Romano E. *Mechanisms of Drug Resistance in Cancer Therapy*: Springer; 2018.
62. Vo JN; Wu Y-M; Mishler J; Hall S; Mannan R; Wang L, et al. The genetic heterogeneity and drug resistance mechanisms of relapsed refractory multiple myeloma. *Nature communications*. 2022; 13(1): 3750.

63. Van de Donk NW; Usmani SZ. CD38 antibodies in multiple myeloma: mechanisms of action and modes of resistance. *Frontiers in immunology*. 2018; 9: 2134.
64. Kumar S; Lee JH; Lahuerta JJ; Morgan G; Richardson PG; Crowley J, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*. 2012; 26(1): 149-57.
65. Harousseau JL; Attal M. How I treat first relapse of myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2017; 130(8): 963-73.
66. Laubach J; Richardson P; Anderson K. Multiple Myeloma. *Annual Review of Medicine*. 2011; 62(1): 249-64.
67. Mohty B; El-Cheikh J; Yakoub-Agha I; Avet-Loiseau H; Moreau P; Mohty M. Treatment strategies in relapsed and refractory multiple myeloma: a focus on drug sequencing and 'retreatment' approaches in the era of novel agents. *Leukemia*. 2012; 26(1): 73-85.
68. Jakubowiak A, editor Management strategies for relapsed/refractory multiple myeloma: current clinical perspectives. *Seminars in hematology*; 2012: Elsevier.
69. Drurie B; IMF, International Myeloma Foundation. Multiple Myeloma - Concise Review of the Disease and Treatment Options 2018 26.09.2022. Available from: <https://imf-d8-prod.s3.us-west-1.amazonaws.com/resource/ConciseReview.pdf>.
70. Goldschmidt H; Raab M-S; Neben K; Weisel K; Schmidt-Wolf I. Strategien beim rezidivierten/refraktären multiplen Myelom. *Der Onkologe*. 2014; 3(20): 250-6.
71. Cook G; Campbell J. Immune regulation in multiple myeloma: the host–tumour conflict. *Blood reviews*. 1999; 13(3): 151-62.
72. He J; Duenas A; Collacott H; Lam A; Gries K; Kobos R, et al. PCN332 Patient perceptions regarding multiple myeloma and its treatment: qualitative evidence from interviews with newly diagnosed and relapsed-refractory patients in the United Kingdom, France, and Germany. *Value in Health*. 2020; 23: S82.

73. Gandhi UH; Cornell RF; Lakshman A; Gahvari ZJ; McGehee E; Jagosky MH, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*. 2019; 33(9): 2266-75.
74. EMA, European Medicines Agency. Teclistimab - Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 2022 24.02.2023. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220823156764/anx_156764_de.pdf.
75. BMS, Bristol Myers Squibb. Fachinformation ABECMA® 260 – 500 × 106 Zellen Infusionsdispersion 2022 15.02.2023. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023472>.
76. Janssen, Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation CARVYKTI® Infusionsdispersion 2022 15.02.2023. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023772>.
77. Wang M; Pruteanu I; Cohen AD; Garfall AL; Tian L; Lacey SF, et al. Response to anti-BCMA CAR T cell therapy correlates with T cell exhaustion and activation status in T cells at baseline in myeloma. *Blood*. 2019; 134: 1909.
78. Paul B; Rodriguez C; Usmani SZ. BCMA-Targeted Biologic Therapies: The Next Standard of Care in Multiple Myeloma Therapy. *Drugs*. 2022; 82(6): 613-31.
79. Janssen-Cilag, Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Daratumumab (Darzalex) Modul 3A 2018 26.09.2022. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2622/2018-09-28_Modul3A_Daratumumab.pdf.
80. Lonial S; Lee HC; Badros A; Trudel S; Nooka AK; Chari A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *The lancet oncology*. 2020; 21(2): 207-21.
81. Lonial S; Weiss BM; Usmani SZ; Singhal S; Chari A; Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*. 2016; 387(10027): 1551-60.
82. Ravindran A; Bartley A; Holton S; Gonsalves W; Kapoor P; Siddiqui M, et al. Prevalence, incidence and survival of smoldering multiple myeloma in the United States. *Blood cancer journal*. 2016; 6(10): e486-e.

83. Kristinsson S. Treatment for High-Risk Smoldering Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2013; 369(18): 1762-5.

84. Kyle RA; Remstein ED; Therneau TM; Dispenzieri A; Kurtin PJ; Hodnefield JM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2007; 356(25): 2582-90.

85. Raab MS; Cavo M; Delforge M; Driessen C; Fink L; Flinois A, et al. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *British journal of haematology*. 2016; 175(1): 66-76.

86. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesene. IQWiG-Berichte – Nr. 1047 Belantamab-Mafodotin (multiples Myelom) – Addendum zum Auftrag G20-22 2021 24.02.2023. Available from: <https://www.iqwig.de/projekte/g20-22.html>.

87. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Belantamab-Mafodotin (Multiples Myelom, mind. 4 Vortherapien, Monotherapie) 2021 12.01.2022. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7356/2021-03-04_AM-RL-XII_Belantamab-Mafodotin_D-582_TrG.pdf.

88. Destatis, Statistisches Bundesamt. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Erstergebnisse) 2022 25.01.2023. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html>.

89. BMG, Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar-Dezember 2022 2023 24.02.2023. Available from: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Dezember_2022_bf.pdf.

90. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Belantamab-Mafodotin (Multiples Myelom, mind. 4 Vortherapien, Monotherapie) 2021 06.12.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4731/2021-03-04_AM-RL-XII_Belantamab-Mafodotin_D-582_BAnz.pdf.

91. GSK, GlaxoSmithKline. Berechnung Zielpopulation und 5-Jahres-Prognose. 2023 30.03.2023.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-14 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-4 bis 3-14 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Belantamab-Mafodotin	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.	In Zyklen einmalige Gabe im Abstand von jeweils 3 Wochen	Gemäß FI ^a 17 Zyklen	1
			Durchschnittliche Anzahl an Behandlungen ^{b, c} 5,1 Zyklen	1
Für Belantamab-Mafodotin wird keine ZVT bestimmt				
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: 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 FI 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>b: Basierend auf der, in der zulassungsbegründeten DREAMM-2 Studie, im Mittel beobachteten Anzahl an Behandlungen. (¹GSK, 2022, Tabelle 10, Seite 59)</p> <p>c: In der DREAMM-3 Studie wurde im Mittel eine Anzahl von 5,0 Behandlungen beobachtet (siehe Anhang 4G, Tabelle 3.002112). Damit bestätigt die DREAMM-3 Studie die Beobachtungen in der DREAMM-2 Studie.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Behandlungsdauer gemäß Fachinformation:

Die Angaben zum Behandlungsmodus und für die, in diesem Fall, fiktive Berechnung der anzusetzenden Anzahl der Behandlungen pro Jahr mit Belantamab-Mafodotin basieren auf den

Angaben in der FI von BLENREP (²GSK, 2022). Die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin erfolgt in dreiwöchentlichen Zyklen mit einer Dosierung von 2,5 mg/kg KG durch Infusion des Wirkstoffs an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus. Somit würden sich mit diesem Therapieschema fiktiv 17 Behandlungstage pro Patient pro Jahr errechnen. Die Therapie mit Belantamab-Mafodotin soll gemäß FI bis zum Tod des Patienten, erneuten Progress der Erkrankung oder bis zur nicht mehr tolerierbaren Toxizität durchgeführt werden. Diese rein mathematische Berechnung der Zahl der Behandlungszyklen bezogen auf 1 Jahr führt zu einer systemimmanenten Überschätzung, der in dieser Population tatsächlich beobachtbaren Behandlungsdauer.

Anzunehmende durchschnittliche Behandlungsdauer:

Bei diesen stark vorbehandelten Patienten zeigt sich in der klinischen Anwendung in der DREAMM-2 Studie jedoch, dass die Patienten im Mittel über 5,1 Zyklen behandelt werden. (¹GSK, 2022, Tabelle 10, Seite 59). Diese durchschnittliche Behandlungsdauer wird auch in der Studie DREAMM-3 mit 5,0 Zyklen bestätigt (siehe Anhang 4G, Tabelle 3.002112).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Belantamab-Mafodotin	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.	In Zyklen	Gemäß FI ^a
		Einmalige Gabe im Abstand von jeweils 3 Wochen	17
			Durchschnittliche Anzahl an Behandlungszyklen in der Studie DREAMM-2 ^{b, c}
			5,1
Für Belantamab-Mafodotin wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt	-	-	-
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Darstellung der fiktiven Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr gemäß FI: Bei einem, gemäß FI, 3-wöchigem Abstand der Behandlungszyklen ergeben sich rein rechnerisch 17 Behandlungszyklen pro Patient pro Jahr. Gemäß der FI 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>b: Basierend auf der, in der zulassungsbegründenden DREAMM-2 Studie, im Mittel beobachteten Anzahl an Behandlungen. (¹GSK, 2022, Tabelle 10, Seite 59)</p> <p>c: In der DREAMM-3 Studie wurde im Mittel eine Anzahl von 5,0 Behandlungen beobachtet (siehe Anhang 4G, Tabelle 3.002112). Damit bestätigt die DREAMM-3 Studie die Beobachtungen in der DREAMM-2 Studie.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlung stage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Belantamab-Mafodotin	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	2,5 mg/kg KG = 194,25 mg pro Zyklus ^a = 3.302,25 mg pro Jahr	365 DDD á 9,05 mg ^b
		Erwarteter (Mittelwert) ^{c, d} : 5,1	2,5 mg/kg KG = 194,25 mg pro Gabe ^a = 990,68 mg pro Jahr	365 DDD á 2,71 mg ^b
Für Belantamab-Mafodotin wird keine ZVT bestimmt				
<p>a: Unter Zugrundelegung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,7 kg (²DESTATIS, 2022)</p> <p>b: Aufgerundet auf die 2. Dezimalstelle.</p> <p>c: Basierend auf der, in der zulassungsbegründenden DREAMM-2 Studie, im Mittel beobachteten Anzahl an Behandlungen. (¹GSK, 2022, Tabelle 10, Seite 59)</p> <p>d: In der DREAMM-3 Studie wurde im Mittel eine Anzahl von 5,0 Behandlungen beobachtet (siehe Anhang 4G, Tabelle 3.002112). Damit bestätigt die DREAMM-3 Studie die Beobachtungen in der DREAMM-2 Studie.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Das Dosierungsschema ist der FI von Belantamab-Mafodotin entnommen (2GSK, 2022). Die DDD wird in Deutschland vom DIMDI (Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) die amtliche Fassung der Anatomisch-technisch-chemischen (ATC)-Klassifikation mit definierten

Tagesdosen gemäß § 73 Absatz 8 SGB V herausgegeben. Das DIMDI orientiert sich dabei an den Vorgaben der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO). Bei der DDD handelt es sich per Definition der WHO und des DIMDI um die mittlere tägliche Erhaltungsdosis der jeweiligen Hauptindikation für Erwachsene. Jedoch haben weder die WHO noch das DIMDI bisher eine definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose, DDD) für Belantamab-Mafodotin (ATC-Code L01FX15) festgelegt, sodass diese hier anhand des in der FI von BLENREP vorgeschriebenen Dosierungsschemas berechnet wird (2GSK, 2022). Der angegebene Jahresdurchschnittsverbrauch von Belantamab-Mafodotin in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet bezieht sich auf das durchschnittliche Körpergewicht der in Deutschland lebenden Bevölkerung, welches vom Statistischen Bundesamt mit 77,7 kg ausgewiesen wird (3Destatis, 2022). Das Statistische Bundesamt unterscheidet hierin auch zwischen „Nichtkranken“ (76,7 kg) und „Kranken“ (78,3 kg). Die seit Jahren vom Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) und dem DIMDI verwendeten Angaben für einen Erwachsenen mit durchschnittlich 70 kg Körpergewicht mögen für die DDD-Festlegung relevant sein, für die Berechnung des Durchschnittsverbrauches würde diese Angabe zu einer realitätsfernen Unterschätzung führen. Je nach Gabe wird Belantamab-Mafodotin mit 2,5 mg/kg KG dosiert, sodass die Wirkstoffmenge je Dosis für einen Standardpatienten 194,25 mg beträgt. Diese Wirkstoffmenge wird pro Infusion an jedem Behandlungstag zugrunde gelegt.

Die Therapie mit Belantamab-Mafodotin erfolgt jeweils am ersten Tag eines jeden dreiwöchentlichen Zyklus.

Daraus ergeben sich fiktive 17 abgeschlossene Behandlungszyklen pro Jahr, wobei der 17. Behandlungszyklus in der 51. Woche enden würde. Rein rechnerisch stellen sich damit 365 DDD à 9,05 mg pro Jahr dar (194,25 mg je Gabe x 17 Behandlungstage) /365 Tage im Jahr=9,05 mg/Tag).

Belantamab-Mafodotin ist in einer Packungsgröße verfügbar: BLENREP 100 mg, N1, eine Durchstechflasche (2GSK, 2022).

Bei Zugrundelegung der somit benötigten 2 Packung BLENREP á 100 mg, N1, ergibt sich bei fiktiv 17 abgeschlossen Behandlungszyklen ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 34 Durchstechflaschen. Dabei ergibt sich ein Verwurf von 2,9% (5,75 mg) pro Behandlung.

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

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach

Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Belantamab-Mafodotin (BLENREP 100 mg, N1, 1 Stück)	5.742,18 € ^a	5.183,64 € [556,54€ ^b ; 2,00 € ^c]
Für Belantamab-Mafodotin wird keine ZVT bestimmt	-	-
a: Angabe entspricht AVP mit 19% MwSt. b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß §130a SGB V Abs. 1 c: Pflichtrabatt Apotheke		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Belantamab-Mafodotin ist in einer Packungsgrößen im Markt verfügbar: BLENREP 100 mg, N1, 1 Stück, (¹GSK, 2022).

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) für BLENREP 100 mg, N1 beträgt 5.742,54 € (⁴Lauer Fischer, 2023). Von diesem AVP sind die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß §§ 130 und 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V in Abzug zu bringen, d.h. der Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (Stand: 02/2023) sowie der Herstellerrabatt in Höhe von 12% des Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU). Der ApU für BLENREP 100 mg, beträgt 4.637,81 €, sodass sich ein Herstellerrabatt von 12% in Höhe von 556,54 € ergibt. Insgesamt sind somit 2,00 € Apothekenrabatt und 556,54 € Herstellerrabatt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Belantamab-Mafodotin	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.	EBM 13491 Grundpauschale ab 6.-59 Lebensjahr ... oder EBM 13492 Grundpauschale ab 60. Lebensjahrder Hämato-/Onkologische Gebührenordnungspositionen (GOP)	1x / Quartal = 0,24/Zyklus 1x / Quartal = 0,24/Zyklus)	4
-	-	EBM 13494 Zuschlag für die hämato-/onkologisch-internistische Grundversorgung	1x / Quartal = 0,24/Zyklus	4
-	-	EBM 13496 Zuschlag zur GOP 13494	1x / Quartal = 0,24/Zyklus	4
-	-	EBM 13497 Zuschlag zur GOP 13490 bis 13492	1x / Quartal = 0,24/Zyklus	4
-	-	EBM 13500 Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung	1x / Quartal = 0,24/Zyklus	4
-	-	EBM 01510 Ambulante Betreuung 2h	Pro Behandlung = 1x/Zyklus	17
-	-	GOP 86510 Behandlung florider Hämoblastosen entsprechend § 1 Abs. 2 d und e gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“	1x / Quartal = 0,24/Zyklus	4

-	-	GOP 86516 KV individueller Zuschlag zur GOP 86510	1x / Quartal = 0,24/Zyklus	4
-	-	Herstellung einer parenteralen Lösung mit mAK (Hilfstaxe)	Pro Behandlung = 1x/Zyklus	17
-	-	EBM 06211 Grundpauschale vom 6. bis 59. Lebensjahr	1x / Quartal = 0,24/Zyklus	4
-	-	EBM 06212 Grundpauschale ab 60. Lebensjahr	1x / Quartal = 0,24/Zyklus	4
-	-	EBM 06220 Zuschlag für die augenärztliche Grundversorgung	1x / Quartal = 0,24/Zyklus	4
-	-	EBM 06222 Zuschlag zur GOP 06220	1x / Quartal = 0,24/Zyklus	4
-	-	EBM 06227 Zuschlag zu den GOP 06210 bis 06212	1x / Quartal = 0,24/Zyklus	4
Für Belantamab- Mafodotin wird keine ZVT bestimmt	-	-	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Honoraransprüche von Vertragsärzten für erbrachte Leistungen werden in der zuständigen Kassenärztlichen Vereinigung (KV) festgelegt und sind im SGB V geregelt. Diese vertragsärztlichen Leistungen sind im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) mit einem Punktwert, dem dazugehörigen Preis und der Häufigkeit der Abrechnung je Quartal angegeben (⁵KBV, 2023). Laut § 87a Abs. 2 SGB V und § 87a Abs. 2e SGB V wird bis zum 31. Oktober jeden Jahres ein bundeseinheitlicher Orientierungswert für diesen Punktwert von der KV, den Ersatzkassen und den Landesverbänden der Krankenkassen festgelegt.

Zusätzliche, gesonderte Vereinbarungen zwischen Krankenkassen und den Vertragsärzten sind für die Vergütung und zur Durchführung onkologischer Behandlungen möglich und finden sich in der bundesweit geltenden „Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ in Anlage 7 des Bundesmantelvertrag Ärzte (BMV-Ä) (⁶KBV, 2023). Die darin geltenden Vereinbarungen wurden vom GKV-Spitzenverband und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) am 1. Juli 2009 getroffen und zuletzt am 22.11.2022 geändert.

Im §9 wird geregelt, dass, im ambulanten Bereich die durch die onkologische Behandlung entstandenen (Mehr-) Kosten von onkologisch qualifizierten Ärzten gesondert vergütet werden sollen. Diese mit den höheren Aufwendungen im Zusammenhang stehenden Kostenpauschalen sind in Anhang 2 Teil A - Abrechnung und Vergütung - der „Onkologie-Vereinbarung“ gelistet. Die „Onkologie-Vereinbarung“ regelt nur die Gebührenordnungsposition (GOP) der abrechenbaren Leistungen und entsprechenden Abrechnungsvoraussetzungen, ohne jedoch genaue Angaben zu den Vergütungen zu geben. Die Vereinbarung zur Vergütung wird auf regionaler Ebene zwischen den einzelnen zuständigen Kassenärztlichen Vereinigungen und den Landesverbänden der korrespondierenden Krankenkassen als „Onkologie-Zusatzvereinbarung“ vereinbart und kann in jedem KV-Bezirk unterschiedlich hohe Vergütungen für identische Leistungen aufweisen. Die Ermittlung der regionalen Gebührenwerte für die Kostenpauschalen wird im Anhang 2 Teil B der Onkologievereinbarung beschrieben.

Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin

Nachfolgend werden die im Rahmen der Behandlung mit Belantamab-Mafodotin notwendigen zusätzlichen GKV-Leistungen zur Gewährleistung einer qualitätsgesicherten Therapie und Verlaufskontrolle beschrieben, die sich aus den Angaben in der FI ableiten lassen (²GSK, 2022). Die entstehenden zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Jahr, basieren auf einer fiktiv angenommen Therapiedauer von 17 Zyklen à 21 Tagen (siehe Angaben Abschnitt 3.3.1). Grundpauschalen, die nur pro Behandlungsfall abzurechnen sind, könnten maximal 4-mal im Jahr erbracht werden, da gemäß § 21 Abs. 1 BMV-Ä bzw. § 25 Abs. 1 EKV ein Behandlungsfall definiert ist als “die Behandlung desselben Versicherten durch dieselbe Arztpraxis in einem Kalendervierteljahr zulasten derselben Krankenkasse“. Für diese Grundpauschalen errechnen sich bei 17 Behandlungszyklen pro Jahr gerundet 0,24 abrechenbare GKV-Leistungen pro Therapiezyklus.

13491 / 13492 Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr bzw. Grundpauschale ab 60. Lebensjahr

Die Grundpauschalen für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum 59. Lebensjahr [EBM 13491] bzw. für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahr [EBM 13492] sind für die Therapie mit Belantamab-Mafodotin abrechenbar. In der Grundpauschale ist der persönliche Arzt-Patientenkontakt als obligater Leistungsinhalt festgehalten. Die Grundpauschale ist nur je Behandlungsfall abzurechnen.

Zu den Grundpauschalen könnte jeweils noch der Zuschlag EBM 13494 (Zuschlag zu den GOP 13490 bis 13492 für die hämato-/onkologisch-internistische Grundversorgung) einmal im Behandlungsfall abgerechnet werden, dies aber nur „in Behandlungsfällen, in denen ausschließlich die GOP 01444, 01450, 01451, 01640 bis 01642, 01647, 01648, 01660, 01670 bis 01672, 01940, **13490 bis 13492**, 13495 bis 13498 und/oder 32001 berechnet werden.

Der Zuschlag **13496** als Zuschlag zu der GOP **13494** ist ebenfalls nur einmal im Behandlungsfall abrechenbar und „wird durch die zuständige KV zugesetzt“.

13500 Zusatzpauschale hämatologische, immunologische Erkrankung

Die Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung enthält als obligaten Leistungsinhalt „die Behandlung einer laboratoriumsmedizinisch oder histologisch/zytologisch gesicherten, primär hämatologischen und/oder onkologischen und/oder immunologischen Systemerkrankung sowie die Erstellung eines krankheitsspezifischen Therapiekonzeptes unter Berücksichtigung individueller Faktoren.“. Da die EBM-Ziffer 13500 keinen Abrechnungsausschluss gegenüber den EBM-Ziffern 13491 und 13492 aufweist, kann die Zusatzpauschale zusammen mit der Grundpauschale abgerechnet werden. Diese Zusatzpauschale ist ebenso nur je Behandlungsfall abzurechnen.

01510 Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung - Dauer mehr als 2 Stunden

Obligater Leistungsinhalt dieser Zusatzpauschale ist u.a. „die Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß § 115 Abs. 2 SGB V, in ermächtigten Einrichtungen oder durch einen ermächtigten Arzt gemäß §§ 31, 31a Ärzte-ZV unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern [...]“ wobei hier im EBM angemerkt ist, dass „für die Behandlung mit monoklonalen Antikörpern nur die Gebührenordnungsposition 01510 berechnungsfähig ist, in begründeten Ausnahmefällen unter Angabe des Präparates und der Infusionsdauer sind die GOP 01511 oder 01512 berechnungsfähig. Bei einer, laut FI (²GSK, 2022), empfohlenen Infusionsdauer von mindestens 30 Minuten ist davon auszugehen, dass der gesamte Zeitraum für die Betreuung und Beobachtung des Patienten vor, während und nach der Infusion mehr als 2 Stunden beansprucht. Diese Zusatzpauschale ist für jede erbrachte Leistung abrechnungsfähig.

06211 / 06212 Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr bzw. Grundpauschale ab 60. Lebensjahr für die augenärztliche Untersuchung

Gemäß FI (²GSK, 2022) ist zum Beginn der Behandlung eine augenärztliche Grunduntersuchung nötig die u.a. sowohl eine Sehschärfenbestimmung als auch eine Spaltlampenuntersuchung umfasst. In der Grundpauschale sind diese beiden Untersuchungen neben vielen anderen, Bestandteil des fakultativen Leistungsinhalts.

Im Laufe der Behandlung sollen diese Kontrolluntersuchungen, vor den darauffolgenden 3 Behandlungszyklen und - falls klinisch angezeigt - auch vor weiteren Zyklen wiederholt werden, um die weitere Therapie mit Belantamab-Mafodotin anhand der festgestellten Veränderungen/Nebenwirkungen am Auge zu adaptieren bzw. abzusetzen.

Auch bei der Grundpauschale für die augenärztliche Untersuchung wird im Rahmen der Vergütung nach dem Alter des zu behandelnden Patienten unterschieden.

Zu den Grundpauschalen kann der **Zuschlag 06220** für die augenärztliche Grundversorgung gemäß Allgemeiner Bestimmung 4.3.8 zu den GOP 06210 bis 06212, ausschließlich in Behandlungsfällen abgerechnet werden, in denen nur Leistungen der fachärztlichen Grundversorgung gemäß Anhang 3 und/oder regionaler Vereinbarungen erbracht und berechnet werden. Zur GOP 06220 kann zusätzlich noch die Gebührenordnungsposition **06222** zur Veranschlagung kommen. Diese wird durch die zuständige KV zugesetzt.

Des Weiteren kann zu den GOP 06211 und 06212 einmal im Behandlungsfall der Zuschlag **06227** berücksichtigt werden. Auch dieser wird durch die zuständige KV zugesetzt.

GOP 86510 Behandlung florider Hämoblastosen

Bei der Behandlung des Multiplen Myeloms kann die GOP 86510 „Behandlung florider Hämoblastosen entsprechend § 1 Abs. 2 d und e gemäß Vereinbarung über die Qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten“ (⁶KBV, 2023) zusätzlich abgerechnet werden. Diese umfasst unter Beachtung der Nebeneinanderberechnungsausschlüsse, keine im EBM abgebildeten Leistungen. Die Pauschale ist je Behandlungsfall nur einmalig je Quartal abrechenbar und KV-individuell bepreist.

Es ergeben sich je Zyklus 0,24 zusätzliche GKV-Leistungen und fiktiv eine Gesamtzahl von 4 Leistungen je Behandlungsjahr. In den KVen Sachsen und Thüringen entspricht die GOP 86510 der Nummer 96503 -Subkutane, intravasale und intramuskuläre zytostatische Tumortherapie.

GOP 86516 Zuschlag zur GOP 86510

Die KVen, bis auf die KV Sachsen und KV Thüringen, führen in ihren individuellen Zusatzvereinbarungen zur Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zu den Bundesmantelverträgen) stets auch die GOP 86516 als Zuschlag zur GOP 86510 für intravasal applizierte medikamentöse Tumortherapie.

KV-Bezirk	Vergütung für die Behandlung florider Hämoblastosen	KV-Bezirk	Vergütung für die Behandlung florider Hämoblastosen
Baden-Württemberg (⁷ KV Baden-Württemberg, 2023)	44,82€ GOP 86510 202,57€ GOP 86516 =247,39€	Nordrhein (⁸ KV Nordrhein, 2019)	51,13€ GOP 86510 255,65€ GOP 86516 =306,78€
Bayern (⁹ KV Bayerns, 2009)	39,93€ GOP 86510 141,27€ GOP 86516 =181,20€	Rheinland-Pfalz	Kein öffentlicher Zugang
Berlin (¹⁰ KV Berlin, 2009)	39,74€* / 51,99€** GOP 86510 170,11€* / 205€** GOP 86516 =209,85€* / 256,99€**	Saarland (¹¹ KV Saarland, 2019)	51,13€ GOP 86510 255,65€ GOP 86516 =306,78€
Brandenburg (¹² KV Brandenburg, 2022)	35,08€ GOP 86510 150,46€ GOP 86516 =185,54€	Sachsen (¹³ KV Sachsen, 2018)	176,90€[§] GOP 96503
Bremen (¹⁴ KV Bremen, 2020)	39,92€ GOP 86510 185,27€ GOP 86516 =225,19€	Sachsen-Anhalt	Kein öffentlicher Zugang
Hamburg (¹⁵ KV Hamburg, 2019)	46,02€ GOP 86510 A 230,09€ GOP 86516 A =276,11	Schleswig-Holstein (¹⁶ KV Schleswig-Holstein, 2009)	49,58€ GOP 86510 224,45€ GOP 86516 =274,03€
Hessen (¹⁷ KV Hessen, 2023)	39,69€ GOP 86510 167,52€ GOP 86516 =207,21€	Thüringen (¹⁸ KV T, 2020)	177,17€[§] GOP 96503
Mecklenburg-Vorpommern	Kein öffentlicher Zugang	Westfalen-Lippe (¹⁹ KV Westfalen-Lippe, 2010)	40,02€ GOP 86510 168,62€ GOP 86516 =208,64€
Niedersachsen (²⁰ KV N, 2023)	34,80€ GOP 86510 135,93€ GOP 86516 =170,73€		
*für einen „onkologisch qualifizierten Arzt“, **für einen „onkologisch besonders qualifizierten Arzt“ §Versorgungsebene 2 und Wirkstoff in der „Liste parenteraler antineoplastischer Wirkstoffe“ aufgenommen			

Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern

In der Anlage 3 zum Vertrag über die „Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen“, ist in Teil 2 - Preisbildung für zytostatikahaltige parenterale Lösungen sowie parenterale Lösungen mit monoklonalen Antikörpern- in Punkt 8 geregelt, dass „[...] Für die Herstellung

parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 Euro abrechnungsfähig ist [...]“ (²¹GKV-SV, 2022).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
EBM 13491 Grundpauschale ab 6.-59 Lebensjahr ...	36,08€ (314 EBM Punkte)
oder EBM 13492 Grundpauschale ab 60. Lebensjahrder Hämato-/Onkologische GOP	37,92 € (330 EBM Punkte)
EBM 13494 Zuschlag für die hämato-/onkologisch-internistische Grundversorgung	4,71€ (41 EBM Punkte)
EBM 13496 Zuschlag zur GOP 13494	1,26€ (11 EBM Punkte)
EBM 13497 Zuschlag zur GOP 13490 bis 13492	1,03€ (9 EBM Punkte)
EBM 13500 Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung	21,95€ (191 EBM Punkte)
EBM 01510 Ambulante Betreuung 2h	50,91€ (443 EBM Punkte)
KV individuelle Onkologievereinbarung	
GOP 86510 KV individuell Behandlung florider Hämoblastosen	34,80€ bis 51,13€
GOP 86516 (Zuschlag zu GOP 86510)	135,93bis 255,65€
Gesamt	170,73€ bis 306,78€
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71€

EBM 06211 Grundpauschale bis zum vollendeten 59. Lebensjahr oder EBM 06212 Grundpauschale ab 60. Lebensjahr	13,45€ (117 EBM Punkte) 15,63€ (136 EBM Punkte)
EBM 06220 Zuschlag für die augenärztliche Grundversorgung	2,41€ (21 EBM Punkte)
EBM 06222 Zuschlag zur GOP 06220	0,69€ (6 EBM Punkte)
EBM 06227 Zuschlag zu den GOP 06210 bis 06212	0,23€ (2 EBM Punkte)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die für eine Therapie mit Belantamab-Mafodotin vertragsärztlich abrechenbaren Praxisleistungen/ zu erbringenden GKV-Leistungen wurden der FI von BLENREP in Vereinbarung mit dem aktuellen EBM-Katalog und der Hilfstaxe entnommen (⁵KBV, 2023;²¹GKV-SV, 2022).

Die Ermittlung der regionalen Gebührenwerte für die Kostenpauschalen, wie im Anhang 2 Teil B der Onkologievereinbarung beschrieben, wurden aus den öffentlich verfügbaren Inhalten der einzelnen KV entnommen.

Belantamab-Mafodotin wird als intravenöse Infusion über mindestens 30 Minuten gegeben (²GSK, 2022). Bei einer, laut FI, empfohlenen Infusionsdauer von mindestens 30 Minuten ist davon auszugehen, dass der gesamte Zeitraum für die Betreuung und Beobachtung des Patienten vor, während und nach der Infusion mehr als 2 Stunden beansprucht. Aufgrund dieser Dauer ist es für den Vertragsarzt möglich die EBM-Ziffer 01510 je Infusion abzurechnen.

Gemäß der FI von BLENREP ist standardmäßig keine Begleitmedikation vor -während - oder nach der Infusion nötig.

Aus Sicherheitsgründen und um etwaige Beeinträchtigungen aufgrund ophthalmologischer Nebenwirkungen frühzeitig erkennen zu können, sollte gemäß FI beim Patienten, vor Behandlungsbeginn eine augenärztliche Untersuchung erfolgt sein. Diese sollte eine Spaltlampenuntersuchung zur Befundung der Kornea und eine Sehstärkentestung beinhalten. Diese Untersuchung sollte, vor den 3 darauffolgenden Therapiezyklen und wenn klinisch indiziert, im Verlauf der Behandlung mit Belantamab-Mafodotin wiederholt werden. Diese Untersuchungen sind fakultative Leistungen der augenärztlichen Grundpauschalen (EBM 06211 oder 06212) und somit nur einmal pro Behandlungsfall (zuzüglich etwaiger Zuschläge) abzurechnen.

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Belantamab-Mafodotin (BLENREP)	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-CD38 ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	EBM 13491 Grundpauschale ab 6.-59 Lebensjahr ...	36,08€ x 4 = 144,32€
		oder EBM 13492 Grundpauschale ab 60. Lebensjahrder Hämato-/Onkologische GOP	37,92€ x 4 = 151,68€
		EBM 13494 Zuschlag für die hämato-/onkologisch-internistische Grundversorgung	4,71€ x 4 = 18,84€
		EBM 13496 Zuschlag zur GOP 13494	1,26€ x 4 = 5,04€
		EBM 13497 Zuschlag zur GOP 13490 bis 13492	1,03€ x 4 = 4,12€
		EBM 13500 Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung	21,95€ x 4 = 87,80€

		EBM 01510 Ambulante Betreuung 2h	50,91€ x 17 = 865,47€
		GOP 86510 KV individuell Behandlung florider Hämoblastosen	34,80€ x 4 = 136,32 € bis 51,13€ x 4 = 204,52€
		GOP 86516 (Zuschlag zu GOP 86510)	135,93€ x 4 = 543,72 bis 255,65€ x 4 = 1.022,60€
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00€ x 17 = 1.207,00€
		EBM 06211 Grundpauschale bis zum vollendeten 59. Lebensjahr oder EBM 06212 Grundpauschale ab 60. Lebensjahr	13,45€ x 4 = 53,80€ 15,63€ x 4 = 62,52€
		EBM 06220 Zuschlag für die augenärztliche Grundversorgung	2,41€ x 4 = 9,64€
		EBM 06222 Zuschlag zur GOP 06220	0,69€ x 4 = 2,76€
		EBM 06227 Zuschlag zu den GOP 06210 bis 06212	0,23€ x 4 = 0,92€
Für Belantamab-Mafodotin wird keine ZVT bestimmt	-	-	-

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) (²²GSK, 2023)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Belantamab-Mafodotin (BLENREP)	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-CD38 ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Gemäß Fachinformation (17 Zyklen) ^a : 176.243,76€	Gemäß Fachinformation (17 Zyklen) ^a : 1.876,65€ - 2.436,93€	Gemäß Fachinformation (17 Zyklen) ^a : 1.207,00€	Gemäß Fachinformation (17 Zyklen) ^a : 179.327,41€ - 179.887,69€
		Durchschnittliche Anzahl an Behandlungen (5,1 Zyklen) ^{b, c} : 52.873,13€	Durchschnittliche Anzahl an Behandlungen (5,1 Zyklen) ^{b, c} : 563,00€ - 668,81€	Durchschnittliche Anzahl an Behandlungen (5,1 Zyklen) ^{b, c} : 85,20€	Durchschnittliche Anzahl an Behandlungen (5,1 Zyklen) ^{b, c} : 53.521,33€ - 53.627,14€

Für Belantamab-Mafodotin wird keine ZVT bestimmt	-	-	-	-	-
<p>a: Darstellung der fiktiven Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr gemäß FI: Bei einem, gemäß FI, 3-wöchigem Abstand der Behandlungszyklen ergeben sich rein rechnerisch 17 Behandlungszyklen pro Patient pro Jahr. Gemäß der FI 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 Studiumfeld als auch im Behandlungsalltag eine Überschätzung dar und wird lediglich formal gemäß den Vorgaben der VerFO aufgeführt.</p> <p>b: Basierend auf der, in der zulassungsbegründenden DREAMM-2 Studie, im Mittel beobachteten Anzahl an Behandlungen. (¹GSK, 2022, Tabelle 10, Seite 59)</p> <p>c: In der DREAMM-3 Studie wurde im Mittel eine Anzahl von 5,0 Behandlungen beobachtet (siehe Anhang 4G, Tabelle 3.002112). Damit bestätigt die DREAMM-3 Studie die Beobachtungen in der DREAMM-2 Studie.</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Prävalenz/Inzidenz/Versorgungsanteil

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Belantamab-Mafodotin 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, beträgt 570 bis 1.130 Patienten (²³G-BA, 2021).

Kontraindikationen

Belantamab-Mafodotin ist kontraindiziert bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der FI von BLENREP aufgeführten Bestandteile. Es liegen keine Zahlen zu möglichen Unverträglichkeiten vor (²GSK, 2022).

Therapieabbrüche

DREAMM-2: Bei 11 Patienten (12%) kam es in der zugelassenen Dosierung von 2,5mg/kg KG zu nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüchen. Bei 5 dieser 11 Patienten wurden hierfür Nebenwirkungen am Auge (Keratopathie, verschwommenes Sehen, Sehverschlechterung) angegeben. Von Therapieabbrüchen ist auch in der Behandlungsrealität auszugehen (¹GSK, 2022).

DREAMM-3: Insgesamt kam es bei drei Patienten (17%) zu Therapieabbrüchen. Im Belantamab-Mafodotin-Arm bei einem Patienten (3%) und im Pom/Dex-Arm bei zwei Patienten (14%) (siehe Anhang 4G, Tabelle 3.047110).

Therapieunterbrechungen / Dosisreduktionen

DREAMM-2: Bei 51 Patienten (54%) wurde die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen insgesamt 119-mal unterbrochen. Hauptsächlich wurden hierfür Keratopathien (45 Unterbrechungen (47%)) genannt (¹GSK, 2022).

Bei 34 Patienten (36%) traten Nebenwirkungen auf, denen mit einer Reduktion der Dosis begegnet wurde. Dies war hauptsächlich durch Nebenwirkungen der Keratopathie (27 (28%)) und der Thrombozytopenie (4 (4%)) bedingt (¹GSK, 2022, Tab 33).

DREAMM-3: Im Belantamab-Mafodotin-Arm wurde die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen bei 12 Patienten (41%) unterbrochen oder verzögert. Auch im Pom/Dex-Arm wurde bei 8 Patienten (57%) die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen unterbrochen oder verzögert (siehe Anhang 4G, Tabelle 3.013112).

Bei 5 Patienten (17%) musste die Dosis von Belantamab-Mafodotin aufgrund von Nebenwirkungen reduziert werden. Bei Pom/Dex war dies bei 6 Patienten (43%) der Fall (siehe Anhang 4G, Tabelle 3.012112).

Therapiedauer

DREAMM-2: Aus den klinischen Daten der DREAMM-2 Studie geht hervor, dass in diesem Erkrankungsstadium, in welchem die Patienten bereits mehrere Rezidive, nach Therapien mit PI, IMiD[®] und einem mAK-CD38, erlitten haben, diese im Durchschnitt, mit 5,1 Zyklen behandelt wurden (¹GSK, 2022, Tab. 10).

DREAMM-3: Im Durchschnitt wurden die Patienten in der DREAMM-3-Studie mit 5.0 Zyklen Belantamab-Mafodotin über einen Zeitraum von 4,15 Monaten behandelt (siehe Anhang 4G, Tabellen 3.001112 und 3.002112). Für die Behandlung mit Pomalidomid (8,71 Monate) und Dexamethason (<75 Jahre: 8,60 Monate; ≥75 Jahre: 10,12 Monate) wurde lediglich der Behandlungszeitraum erhoben (siehe Anhang 4G, Tabellen 3.003112 (Pomalidomid) und 3.005112 (Dexamethason)).

Ambulanter/stationärer Versorgungsbereich

Die Versorgung von Myelom-Patienten erfolgt überwiegend ambulant. Die Infusion von Belantamab-Mafodotin bedarf keiner stationären Aufnahme und kann im ambulanten Versorgungsbereich durchgeführt werden. Während eines stationären Aufenthalts wird, falls angezeigt, eine Belantamab-Mafodotin Therapie fortgeführt und in seltenen Fällen initiiert werden.

Patientenpräferenzen

Die Präferenzen der Patienten und die Behandlungsziele bei der Behandlung des Multiplen Myeloms verändern sich im Lauf der Erkrankung und sind, insbesondere in späteren Stadien vom Allgemeinzustand des Patienten, den Erfahrungen bezüglich der Verträglichkeit vorheriger Therapielinien und bestehender Begleiterkrankungen abhängig. Dies zeigt sich z.B. darin, dass Patienten mit einem bereits mehrfach rezidierten/refraktären Verlauf bei der Auswahl einer PI basierten Therapie, eine orale Verabreichung bevorzugen und dies auch gegen eine Verkürzung des progressionsfreien Überlebens und/oder höheren Nebenwirkungsraten abwägen (²⁴Wilke, et al., 2018).

In einer 2019 veröffentlichten kanadischen Studie (²⁵Parsons, et al., 2019) bei Patienten mit mehrfach rezidiertem/refraktärem Krankheitsverlauf legen diese Patienten in dem fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung mittlerweile gleichen Wert auf den Erhalt der Lebensqualität z.B. durch Vermeidung von physischen (z.B. Fatigue, gastrointestinale Beschwerden, Übelkeit, Neutropenie) und kognitiven (Gedächtnis-/Konzentrationsproblem) Nebenwirkungen der Behandlung, wie auf eine weitere Lebensverlängerung.

Die Applikationsform, Behandlungsintervalle, psychologische Nebenwirkungen der Behandlung und deren Auswirkungen auf den Schlaf bzw. die Gemütslage haben eher geringere Wichtigkeit.

Diesen Patienten mit langer Vorerfahrung war es aber auch wichtig, dass ein gewähltes Behandlungsregime weder weitere Behandlungsoptionen ausschließt noch mit symptomorientierter Akutmedikation negativ interagiert. Diese Patienten, die in den Vortherapien immer wieder und über lange Zeit mit einer begleitenden Steroidgabe (Dexamethason) behandelt wurden, präferieren in gleichem Maß eine Behandlung, bei der nur eine sehr geringe Dosis Dexamethason nötig ist oder bei der auf die Gabe von Dexamethason gänzlich verzichtet werden kann.

Im Endeffekt möchten diese Patienten, dass ihnen die Behandlung hilft, ein „normales (und angenehmes)“ Leben soweit möglich, aufrechtzuerhalten.

Zusammenfassung

Für die in Abschnitt 3.2 angegebene Zahl der Patienten, „die mit mindestens 4 Therapien vorbehandelt wurden, deren Erkrankung mindestens 3-fach refraktär (PI, IMiD[®], mAK-CD38)

ist und die während der letzten Therapie ein Fortschreiten der Erkrankung zeigten“ und somit vom Anwendungsgebiet umfasst wären, steht Belantamab-Mafodotin seit September 2020 als Behandlungsoption zur Verfügung. GSK schätzt, den in dieser Zeit erreichten Anteil der Patienten, die mit Belantamab-Mafodotin behandelt werden, zu halten.

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

BLENREP steht seit September 2020 als Therapieoption zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mit mindestens vier Therapien vorbehandelt wurden, deren Erkrankung mindestens 3-fach refraktär (PI, IMiD®, mAK-CD38) ist und die während der letzten Therapie ein Fortschreiten der Erkrankung zeigten, zur Verfügung. Es wird davon ausgegangen, dass sich der Anteil, der mit BLENREP behandelten Patienten in der Zielpopulation, nicht weiter verändern wird.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

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

Kosten und relevante Preisinformationen des zu bewertenden Arzneimittels wurden der Lauer Taxe mit Stand 15.02.2023 entnommen.

Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden nach den Angaben in der FI des zu bewertenden Arzneimittels dem EBM, der Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen sowie der Onkologie-Vereinbarung (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag – Ärzte) und den entsprechenden regionalen Onkologie-Vereinbarungen entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. GSK, GlaxoSmithKline. A Phase II, Open Label, Randomized, Two-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of the Antibody Drug Conjugate GSK2857916 in Participants with Multiple Myeloma Who Had 3 or More Prior Lines of Treatment, Are Refractory to a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent and Have Failed an Anti-CD38 Antibody (DREAMM 2) (CSR). 2022 10.10.2022.
2. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation für BLENREP 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2022 23.09.2022. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023119>.
3. Destatis, Statistisches Bundesamt. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Erstergebnisse) 2022 25.01.2023. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html>.
4. Lauer Fischer LFG. Auszug Lauer Taxe Blenrep 2023 24.02.2023. Available from: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
5. KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 2023 25.01.2023. Available from: <https://www.kbv.de/html/ebm.php>.
6. KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Bundesmantelvertrag - Ärzte 2023 30.01.2023. Available from: <https://www.kbv.de/media/sp/BMV-Aerzte.pdf>.
7. KV Baden-Württemberg, Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg. Übersicht über die besonders förderungswürdigen Leistungen und die Einzelleistungen im 1. Quartal 2023 (gültig ab 01.01.2023) 2023 25.01.2023. Available from: <https://www.kvbawue.de/praxis/abrechnung-honorar/arthonorare/einzelleistungen>.

8. KV Nordrhein, Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein. Merkblatt Regionale Onkologie-Vereinbarung in Nordrhein 2019 25.01.2023. Available from: https://www.kvno.de/fileadmin/shared/pdf/online/genuehmigungen/onkologie/onkvereinb_merkblatt.pdf.

9. KV Bayerns, Kassenärztliche Vereinigung Bayerns. Ergänzungsvereinbarung zur Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte) 2009 25.01.2023. Available from: <https://www.kvb.de/fileadmin/kvb/V10/Mitglieder/Service/Rechtsquellen/N-R/KVB-RQ-Onkologie-Vereinbarung-Ergaenzungsvereinbarung.pdf>.

10. KV Berlin, Kassenärztliche Vereinigung Berlin. Vereinbarung über die Teilnahmevoraussetzungen und die Vergütung für die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten in Berlin gemäß § 3 Abs. 7 und § 9 der Anlage 7 zu den Bundesmantelverträgen (BMV) "Onkologievereinbarung" 2009 25.01.2023. Available from: <https://www.kvberlin.de/fuer-praxen/alles-fuer-den-praxisalltag/vertrage-und-recht/vertraege/onkologie-ambulante-krebstherapie>.

11. KV Saarland, Kassenärztliche Vereinigung Saarland. Umsetzungsvereinbarung zur Onkologie-Vereinbarung (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte ab dem 01.01.2019) 2019 25.01.2023. Available from: https://www.kvsaarland.de/documents/10184/42/Umsetzungsvereinbarung_Onkologie_Anlage+7+BMV-%C3%84/88a07eb8-8d0b-6e2c-6587-baed99a01123.

12. KV Brandenburg, Kassenärztliche Vereinigung Brandenburg. Symbolnummernverzeichnis 2022 25.01.2023. Available from: https://www.kvbb.de/fileadmin/kvbb/dam/praxis/abrechnung/symbolnummernverzeichnis_1_10-2022.pdf.

13. KV Sachsen, Kassenärztliche Vereinigung Sachsen. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten Rechtsbereinigte und ergänzte Fassung der Onkologie-Vereinbarung vom 15. Mai 2008 unter Berücksichtigung aller Vertragsänderungen „Onkologie-Vereinbarung“ 2018 25.01.2023. Available from: <https://www.kvs-sachsen.de/mitglieder/vertraege/onkologievereinbarung-verbaende-saechsischer-krankenkassen-ab-01012018/>.

14. KV Bremen, Kassenärztliche Vereinigung Bremen. Umsetzungsvereinbarung zur Onkologie-Vereinbarung (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte 2020 25.01.2023. Available from: <https://www.kvhb.de/fileadmin/kvhb/pdf/Genuehmigung/onkologie-umsetzungsvereinbarung.pdf>.

15. KV Hamburg, Kassenärztliche Vereinigung Hamburg. Umsetzungsvereinbarung zur Onkologie-Vereinbarung (Anlage 7 zu den Bundesmantelverträgen) 2019 25.01.2023. Available from: <https://www.kvhh.net/de/praxis/recht-vertraege/vertraege-der-kvh/onkologie.html#item-70fdf0f8-a733-4930-83c9-e34bd6eadc66>.

16. KV Schleswig-Holstein, Kassenärztliche Vereinigung Schleswig-Holstein. Onkologie-Vereinbarung 2009 25.01.2023. Available from: <https://www.kvsh.de/praxis/vertraege/onkologie>.

17. KV Hessen, Kassenärztliche Vereinigung Hessen. Hessenspezifische Gebührenordnung 2023 25.01.2023. Available from: https://www.kvhessen.de/fileadmin/user_upload/kvhessen/Mitglieder/Abrechnung_Honorar/Hessen-GOP_2023-Q1.pdf.

18. KV T, KV Thüringen. Onkologie-Vereinbarung (Landesverbände der Krankenkassen und Ersatzkassen) 2020 25.01.2023. Available from: <https://www.kv-thueringen.de/mitglieder/vertraege/vertraege-a-z/o/onkologie-vereinbarung>

19. KV Westfalen-Lippe, Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe. Ergänzungsvereinbarung zur Vereinbarung über die qualifizierte Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 BMV) 2010 25.01.2023. Available from: https://www.kvwl.de/fileadmin/user_upload/pdf/Mitglieder/Rechtsquellen_und_Vertraege/Onkologische_Versorgung/onkologie_ergaenzungsverinbarung.pdf.

20. KV N, KV Niedersachsen. Aufstellung der KV-internen Gebührenordnungspositionen in Niedersachsen 2023 25.01.2023. Available from: https://www.kvn.de/internet_media/Mitglieder/Abrechnung+und+Honorar/KVN_interne+GOP/KVN_interne+GOP_+1_+Quartal+2023-p-35596.pdf.

21. GKV-SV, GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen 2022 25.01.2023. Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arsneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2022-02-15_Redaktionelle_Gesamtversion_Hilfstaxe_Anlage_3.pdf.

22. GSK, GlaxoSmithKline. Berechnung Jahrestherapiekosten Modul 3. 2023 07.02.2023.

23. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Belantamab-Mafodotin (Multiples

Myelom, mind. 4 Vortherapien, Monotherapie) 2021 06.12.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4731/2021-03-04_AM-RL-XII_Belantamab-Mafodotin_D-582_BAnz.pdf.

24. Wilke T; Mueller S; Bauer S; Pitura S; Probst L; Ratsch BA, et al. Treatment of relapsed refractory multiple myeloma: which new PI-based combination treatments do patients prefer? Patient preference and adherence. 2018; 2387-96.

25. Parsons JA; Greenspan NR; Baker NA; McKillop C; Hicks LK; Chan O. Treatment preferences of patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a qualitative study. BMC cancer. 2019; 19(1): 1-10.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Das Arzneimittel BLENREP ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat aus dem gegen das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) spezifischen, afucosylierten, humanisierten, monoklonalen IgG1k-Antikörper Belantamab der mit Maleimidocaproyl-Monomethyl-Auristatin F (mcMMAF) konjugiert ist.

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.

Die Angaben zu Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben, sind der Fachinformation (Annex I des EPAR) für *BLENREP 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* entnommen (Stand der Information: September 2022) (¹EMA, 2022).

Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Die Behandlung mit BLENREP sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung des Multiplen Myeloms eingeleitet und überwacht werden.

Empfohlene unterstützende Therapiemaßnahmen

Die Patienten sollten sich vor Beginn der Behandlung, vor den nachfolgenden drei Behandlungszyklen und, falls klinisch angezeigt, im weiteren Behandlungsverlauf einer ophthalmologischen Untersuchung (einschließlich Sehschärfe- und Spaltlampenuntersuchung) durch einen Augenarzt unterziehen (Abschnitt 4.4).

Die Ärzte sollten die Patienten darauf hinweisen, ab dem ersten Tag der Infusion bis zum Behandlungsende mindestens viermal täglich konservierungsmittelfreie Tränenersatzmittel (TEM) anzuwenden, da dies die Symptome der kornealen Ereignisse reduzieren kann (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit Symptomen trockener Augen können gemäß den Empfehlungen des Augenarztes zusätzliche Therapien in Erwägung gezogen werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis für BLENREP beträgt 2,5 mg/kg Körpergewicht (KG), verabreicht als intravenöse Infusion alle 3 Wochen.

Es wird empfohlen, die Behandlung bis zur Progression der Erkrankung oder einer inakzeptablen Toxizität fortzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Dosisanpassung

Die empfohlenen Dosisänderungen im Falle kornealer Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 aufgeführt. In Tabelle 2 werden die Dosisänderungen angegeben, die bei anderen Nebenwirkungen empfohlen werden.

Handhabung kornealer Nebenwirkungen

Zu den Nebenwirkungen an der Hornhaut können Befunde aus den Augenuntersuchungen und/oder Veränderungen der Sehschärfe gehören (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Der behandelnde Arzt sollte den augenärztlichen Untersuchungsbericht des Patienten vor der Verabreichung der Dosis berücksichtigen und die Dosis von BLENREP basierend auf dem höchsten Schweregrad des Befundes für das am schwersten betroffene Auge bestimmen, da beide Augen möglicherweise nicht im gleichen Maße betroffen sind (Tabelle 1).

Während der augenärztlichen Untersuchung sollte der Augenarzt Folgendes beurteilen:

- Den/die Befund(e) der Hornhautuntersuchung und die Abnahme der bestkorrigierten Sehschärfe.
- Wenn eine Abnahme des bestkorrigierten Visus vorliegt, sollte die Korrelation zwischen den Hornhautbefunden und der Dosis von BLENREP bestimmt werden.
- Die höchste Kategorie aus der Einstufung dieser Untersuchungsergebnisse und des bestkorrigierten Visus sollte dem behandelnden Arzt mitgeteilt werden.

Tabelle 1 der Fachinformation:

Dosisanpassung aufgrund von Nebenwirkungen an der Hornhaut

Kategorie^a	Befunde der augenärztlichen Untersuchung	Empfohlene Dosisanpassung
Leicht	<i>Befund(e) der Hornhautuntersuchung</i> Leichte oberflächliche Keratopathie ^b <i>Änderung des bestkorrigierten Visus</i> Abnahme des Visus um eine Zeile gegenüber dem Ausgangswert	Fortführung der Behandlung mit aktueller Dosis

Moderat	<i>Befund(e) der Hornhautuntersuchung</i> Moderate oberflächliche Keratopathie ^c <i>Änderung des bestkorrigierten Visus</i> Abnahme des Visus um 2 oder 3 Zeilen gegenüber dem Ausgangswert (und Visus nicht schlechter als 0,1)	Unterbrechung der Behandlung, bis der Befund und der bestkorrigierte Visus einen Schweregrad von leicht oder niedriger erreicht haben. Wiederaufnahme der Behandlung mit einer reduzierten Dosis von 1,9 mg/kg KG.
Schwerwiegend	<i>Befund(e) der Hornhautuntersuchung</i> Schwere oberflächliche Keratopathie ^d Epitheldefekt der Hornhaut ^e <i>Änderung des bestkorrigierten Visus</i> Abnahme des Visus um mehr als drei Zeilen gegenüber dem Ausgangswert	Unterbrechung der Behandlung, bis der Befund und der bestkorrigierte Visus einen Schweregrad von leicht oder niedriger erreicht haben. Bei Verschlechterung der Symptome und fehlendem Ansprechen auf eine angemessene Behandlung sollte ein Abbruch in Erwägung gezogen werden.

^a Die Kategorie des Schweregrads wird durch das am schwersten betroffene Auge definiert, da beide Augen möglicherweise nicht im gleichen Maße betroffen sind.

^b Leichte oberflächliche Keratopathie (dokumentierte Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert) mit oder ohne Symptome.

^c Moderate oberflächliche Keratopathie – mit oder ohne fleckenartige mikrozystenähnliche Ablagerungen, subepitheliale Trübung (peripher) oder eine neue periphere Stromatrübung.

^d Schwerwiegende oberflächliche Keratopathie mit oder ohne diffuse mikrozystenartige Ablagerungen an der Hornhaut, subepitheliale Trübung (zentral) oder eine neue zentrale Stromatrübung.

^e Ein Hornhautdefekt kann zu Hornhautgeschwüren führen. Diese sollten umgehend und wie klinisch indiziert von einem Augenarzt behandelt werden.

Tabelle 2 der Fachinformation:

Dosisanpassung aufgrund anderer Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad	Empfohlene Dosisanpassung
Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4)	Grad 2-3: Thrombozytenzahl 25.000 bis < 75.000/Mikroliter	Behandlung mit BLENREP unterbrechen und/oder die Dosis von BLENREP auf 1,9 mg/kg KG zu senken.
	Grad 4: Thrombozytenzahl < 25.000/Mikroliter	Behandlung mit BLENREP unterbrechen, bis sich die Thrombozytenzahl auf Grad 3 oder niedriger verbessert hat. Wiederaufnahme der Therapie mit einer reduzierten Dosis von 1,9 mg/kg KG.
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 2 (moderat)	Infusion unterbrechen und unterstützende Behandlung einleiten. Sobald die

(siehe Abschnitt 4.4)		Symptome abklingen, die Infusion mit einer um mindestens 50 % niedrigeren Infusionsrate fortsetzen.
	Grad 3 oder 4 (schwerwiegend)	Infusion unterbrechen und unterstützende Behandlung einleiten. Sobald die Symptome abklingen, die Infusion mit einer um mindestens 50 % niedrigeren Infusionsrate fortsetzen. Im Falle einer anaphylaktischen oder lebensbedrohlichen Infusionsreaktion, dauerhafte Beendigung der Infusion und Einleitung einer angemessenen Notfallversorgung.

Nebenwirkungen wurden nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) des National Cancer Institute eingestuft.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR \geq 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine Dosisempfehlung zu unterstützen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Bilirubin $>$ ULN bis \leq 1,5 x ULN oder Aspartat-Transaminase [AST] $>$ ULN) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung liegen keine ausreichenden Daten und für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor, um eine Dosisempfehlung zu unterstützen (siehe Abschnitt 5.2).

Körpergewicht

BLNREP wurde bei Patienten mit einem Körpergewicht von $<$ 40 kg oder $>$ 130 kg nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BLNREP bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

BLNREP wird intravenös verabreicht.

BLNREP muss vor der Verabreichung als intravenöse Infusion von einer medizinischen/pharmazeutischen Fachkraft rekonstituiert und verdünnt werden. BLNREP sollte über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten infundiert werden (siehe Abschnitt 6.6).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Kapitel 4.4 der Fachinformation)

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Korneale Nebenwirkungen

Im Zusammenhang mit der Anwendung von BLENREP wurden Nebenwirkungen an der Hornhaut berichtet. Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren eine Keratopathie oder mikrozystenartige epitheliale Veränderungen des Hornhautepithels (festgestellt bei Augenuntersuchungen) mit oder ohne Veränderung der Sehschärfe, verschwommenes Sehen und Symptome trockener Augen. Patienten mit trockenen Augen in der Anamnese waren anfälliger, Veränderungen des Hornhautepithels zu entwickeln. Veränderungen der Sehschärfe können mit Schwierigkeiten beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen verbunden sein (siehe Abschnitt 4.7).

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. Die Patienten sollten angewiesen werden, während der Behandlung mindestens viermal täglich TEMs anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten sollten bis zum Ende der Behandlung das Tragen von Kontaktlinsen vermeiden.

Bei Patienten, bei denen eine Keratopathie mit oder ohne Änderungen der Sehschärfe auftritt, kann je nach Schweregrad der Befunde eine Dosisänderung (Verzögerung und/oder Reduktion) oder ein Abbruch der Behandlung erforderlich sein (siehe Tabelle 1).

Fälle von Hornhautgeschwüren (ulzerative und infektiöse Keratitis) wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese sollten umgehend und wie klinisch indiziert von einem Augenarzt behandelt werden. Die Behandlung mit BLENREP sollte unterbrochen werden, bis das Hornhautulkus abgeheilt ist (siehe Tabelle 1).

Thrombozytopenie

Thrombozytopenien (verminderte Thrombozytenzahl) wurden in der Studie 205678 häufig berichtet. Eine Thrombozytopenie kann zu schweren Blutungen führen, einschließlich gastrointestinaler und intrakranialer Blutungen.

Ein großes Blutbild sollte vor Behandlungsbeginn und, falls klinisch angezeigt, während der Behandlung angefordert werden. Patienten, die eine Thrombozytopenie Grad 3 oder 4 entwickeln, oder jene mit gleichzeitigen Antikoagulationsbehandlungen können eine häufigere Überwachung erfordern und sollten mit einer verzögerten oder geringeren Dosis behandelt

werden (siehe Tabelle 2). Es sollte gemäß der medizinischen Standardpraxis eine unterstützende Behandlung (z. B. Thrombozytentransfusionen) erfolgen.

Infusionsbedingte Reaktionen

Im Zusammenhang mit der Anwendung von BLENREP wurden infusionsbedingte Reaktionen (infusion-related reactions = IRRs) berichtet. Die meisten IRRs waren Grad 1-2 und bildeten sich innerhalb desselben Tages zurück (siehe Abschnitt 4.8). Wenn während der Verabreichung eine infusionsbedingte Reaktion Grad 2 oder höher auftritt, sollte je nach Schweregrad der Symptome die Infusionsrate gesenkt oder die Infusion beendet werden. Eine geeignete medizinische Behandlung sollte eingeleitet, und wenn der Zustand des Patienten stabil ist, die Infusion mit einer niedrigeren Rate erneut begonnen werden. Wenn IRRs Grad 2 oder höher auftreten, sollte bei allen nachfolgenden Infusionen eine Prämedikation verabreicht werden (siehe Tabelle 2).

Pneumonitis

In Spontanberichten und *Early-Access*-Programmen wurden Fälle von Pneumonitis, einschließlich tödlicher Ereignisse, mit BLENREP beobachtet. Patienten mit neuen oder sich verschlimmernden ungeklärten pulmonalen Symptomen (z. B. Husten, Dyspnoe) sollten untersucht werden, um eine mögliche Pneumonitis auszuschließen. Im Falle von vermuteter Pneumonitis Grad 3 oder höher soll BLENREP nicht angewendet werden. Wenn eine Pneumonitis Grad 3 oder höher bestätigt wurde, soll eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. BLENREP sollte erst nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung wieder angewendet werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Belantamab-Mafodotin durchgeführt.

Auf der Grundlage der verfügbaren *In-Vitro*- und der klinischen Daten besteht für Belantamab-Mafodotin ein geringes Risiko pharmakokinetischer oder pharmakodynamischer Arzneimittelwechselwirkungen (siehe Abschnitt 5.2).

Hinweise zur Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Gebärfähige Frauen/Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen

Vor Beginn der Behandlung mit BLENREP sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus überprüft werden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit BLENREP und über einen Zeitraum von 4 Monaten nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Männer

Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit BLENREP und über einen Zeitraum von 6 Monaten nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von BLENREP bei Schwangeren vor.

Beruhend auf dem Wirkmechanismus der zytotoxischen Komponente Monomethyl-Auristatin F (MMAF) kann Belantamab-Mafodotin zu einer Schädigung des Embryos/Fötus führen, wenn es einer Schwangeren verabreicht wird (siehe Abschnitt 5.3). Für humanes Immunglobulin G (IgG) ist bekannt, dass es die Plazenta passiert; daher besteht bei Belantamab-Mafodotin das Potenzial, dass es von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen wird (siehe Abschnitt 5.3).

BLENREP sollte in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen für die Mutter gegenüber dem potenziellen Risiko für den Fötus überwiegt. Wenn eine Schwangere behandelt werden muss, sollte sie deutlich auf das potenzielle Risiko für den Fötus hingewiesen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Belantamab-Mafodotin in die Muttermilch übergeht. Immunglobulin G (IgG) ist in kleinen Mengen in Muttermilch vorhanden. Da es sich bei Belantamab-Mafodotin um einen humanisierten monoklonalen IgG-Antikörper handelt und beruhend auf dem Wirkmechanismus, kann es bei gestillten Kindern zu schweren Nebenwirkungen kommen. Frauen sollten darauf hingewiesen werden, vor Beginn der Behandlung mit BLENREP abzustillen und bis 3 Monaten nach der letzten Dosis nicht zu stillen.

Fertilität

Basierend auf Ergebnissen bei Tieren und dem Wirkmechanismus kann Belantamab-Mafodotin bei Frauen und Männern mit Reproduktionspotenzial die Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3).

Daher sollten Frauen im gebärfähigen Alter mit möglichem zukünftigen Kinderwunsch vor der Therapie über die Möglichkeit beraten werden, Eizellen vor der Behandlung einfrieren zu lassen. Männer, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, wird empfohlen, Spermienproben vor der Behandlung einfrieren und aufbewahren zu lassen.

Hinweise zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

BLNREP hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Die Patienten sollten drauf hingewiesen werden, dass beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten ist, da BLNREP die Sehkraft beeinträchtigen kann.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung (Abschnitt 6.6 der Fachinformation)Zubereitung der Infusionslösung

BLNREP ist ein zytotoxisches Arzneimittel. Es sollten angemessene Verfahren zur Handhabung befolgt werden. Zur Rekonstitution und Verdünnung der Dosislösung ist ein aseptisches Verfahren anzuwenden.

Die empfohlene Dosis für BLNREP beträgt 2,5 mg/kg KG, verabreicht als intravenöse Infusion alle 3 Wochen.

Die Dosis (mg), das Gesamtvolumen (ml) der Lösung und die Anzahl an benötigten Durchstechflaschen müssen basierend auf dem aktuellen Körpergewicht (kg) des Patienten berechnet werden.

Rekonstitution

1. Die Durchstechflasche(n) mit BLNREP aus dem Kühlschrank nehmen und etwa 10 Minuten auf Raumtemperatur aufwärmen lassen.
2. Jede Durchstechflasche mit 2 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituieren, um eine Konzentration von 50 mg/ml zu erhalten. Die Durchstechflasche vorsichtig schwenken, damit sich das Pulver besser auflöst. Nicht schütteln.
3. Die rekonstituierte Lösung visuell auf Partikel und Verfärbungen hin überprüfen. Die rekonstituierte Lösung sollte eine klare bis opaleszierende, farblose bis gelb-braune Flüssigkeit sein. Die rekonstituierte Durchstechflasche verwerfen, wenn Fremdpartikel festgestellt werden, bei denen es sich nicht um durchsichtige bis weiße eiweißartige Partikel handelt.

Verdünnungsanweisungen für die intravenöse Anwendung

1. Das für die berechnete Dosis benötigte Volumen aus den einzelnen Durchstechflaschen entnehmen.
2. Die benötigte Menge von BLNREP in den Infusionsbeutel geben, der 250 ml 0,9%ige (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung enthält. Die verdünnte Lösung durch

vorsichtiges Überkopfdrehen mischen. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte 0,2 mg/ml bis 2 mg/ml betragen. NICHT SCHÜTTELN.

3. Jegliche nicht verwendete rekonstituierte Lösung von BLENREP, die in der Durchstechflasche zurückgeblieben ist, verwerfen.

Wenn die verdünnte Lösung nicht unverzüglich verwendet wird, kann sie in einem Kühlschrank (2 °C – 8 °C) vor der Verabreichung bis zu 24 Stunden aufbewahrt werden. Bei Aufbewahrung im Kühlschrank die verdünnte Lösung vor der Verabreichung auf Raumtemperatur aufwärmen lassen. Die verdünnte Infusionslösung kann bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) maximal 6 Stunden (einschließlich der Infusionszeit) aufbewahrt werden.

Anweisungen zur Verabreichung

1. Die verdünnte Lösung durch intravenöse Infusion über mindestens 30 Minuten mithilfe eines Infusionssets aus Polyvinylchlorid oder Polyolefin verabreichen.
2. Eine Filtration der verdünnten Lösung ist nicht erforderlich. Wenn die verdünnte Lösung jedoch gefiltert wird, wird ein Filter aus Polyethersulfon (PES) empfohlen.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Gemäß Annex IIB des European Public Assessment Reports (EPAR) (¹EMA, 2022) ist BLENREP ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. In Kapitel 4.2 der Fachinformation (Annex I des EPAR) (¹EMA, 2022) wird angegeben, dass die Behandlung mit BLENREP von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung des Multiplen Myeloms eingeleitet und überwacht werden sollte.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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

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

Im Anhang IID des EPAR (¹EMA, 2022) sind folgende Bedingungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels vorgesehen:

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Das 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.

Vor dem Inverkehrbringen von BLENREP (Belantamab-Mafodotin) in den einzelnen Mitgliedsstaaten muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format der Schulungsmaterialien, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde vereinbaren.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in allen Mitgliedstaaten, in denen BLENREP (Belantamab-Mafodotin) in den Verkehr gebracht wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten/Betreuer, die BLENREP (Belantamab-Mafodotin) erwartungsgemäß verschreiben, ausgeben und erhalten werden, Zugang zu folgenden Schulungsmaterialien haben bzw. von Fachärzten erhalten:

- Schulungsmaterialien für Angehörige der Gesundheitsberufe (einschließlich Hämatologen/Onkologen/Ophthalmologen):
 - Leitfaden bzgl. kornealer Nebenwirkungen
 - Leitfaden zur Augenuntersuchung
- Schulungsmaterialien für Patienten
 - Leitfaden bzgl. kornealer Nebenwirkungen
 - Patientenkarte
 - Apothekenkarte für Augentropfen
- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) und Packungsbeilage

Aufzunehmende Kernelemente

Leitfaden bzgl. kornealer Nebenwirkungen für Angehörige der Gesundheitsberufe

Der Leitfaden bzgl. kornealer Nebenwirkungen für Angehörige der Gesundheitsberufe wird folgende Kerninformationen enthalten:

Relevante Informationen zum Sicherheitsrisiko Keratopathie oder mikrozystenartiger Epithelveränderungen der Hornhaut:

- Patienten sind darauf hinzuweisen, dass während der Behandlung Nebenwirkungen an der Hornhaut auftreten können.
- Patienten mit trockenen Augen in der Anamnese sind anfälliger für Veränderungen des Hornhautepithels

Details darüber, wie die Sicherheitsrisiken, die durch die Risiko-Minimierungsmaßnahmen adressiert werden, durch angemessene Überwachung minimiert werden:

- Augenärztliche Untersuchungen, einschließlich der Beurteilung der Sehschärfe und einer Spaltlampenuntersuchung, sollten vor Behandlungsbeginn, vor den nachfolgenden drei Behandlungszyklen und falls während der Behandlung klinisch angezeigt, durchgeführt werden.

- Bei Patienten mit einer Keratopathie mit oder ohne Veränderungen der Sehschärfe kann je nach Schweregrad des Befundes eine Dosisänderung (Verzögerung oder Reduktion) oder ein Abbruch der Behandlung erforderlich sein
- Die Notwendigkeit, die Fachinformation heranzuziehen, soll betont werden.

Wesentliche Informationen, die bei der Beratung des Patienten vermittelt werden sollten:

- Allen Patienten sollte geraten werden, während der Behandlung viermal täglich TEMs zu verwenden.
- Patienten sollten bis zum Ende der Behandlung vermeiden, Kontaktlinsen zu tragen.
- Patienten sollten ihren Hämatologen/Onkologen konsultieren, wenn korneale Nebenwirkungen auftreten.
- Patienten, die von kornealen Symptomen berichten, sollten an den Augenarzt überwiesen werden.
- Alle Patienten sollten drauf hingewiesen werden, dass beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten ist.

Schulungsmaterialien für Angehörige der Gesundheitsberufe

Anatomie und Physiologie des Auges:

- Bilder des Auges werden mit Beurteilung zur Verfügung gestellt.
- Eine Keratopathie wird auf Grundlage der Untersuchungsergebnisse sowie anhand von Patientenberichten charakterisiert.

Erläuterung von Augenuntersuchungen:

- Die Durchführung von Spaltlampenuntersuchungen liefert detaillierte Informationen über die anatomischen Strukturen des Auges. Sie können helfen, eine Reihe von Erkrankungen zu erkennen, darunter auch eine Keratopathie oder mikrozystenartige Epithelveränderungen der Hornhaut (wie bei Augenuntersuchungen festgestellt).
- Die Beschreibung der Sehschärfe ist ein Maß für die Fähigkeit des visuellen Systems, feine Unterscheidungen in der visuellen Umgebung zu erkennen.
- Die bestkorrigierte Sehschärfe bezieht sich auf die Sehschärfe, die mit einer Korrektur (wie z. B. einer Brille) erreicht wird, gemessen auf der Standard-Optotypentafel, monookular und binokular.

- Zusammenfassung des Visus (1,0 vs. < 1,0) und wie ein Wert von weniger als 1,0 von den Patienten korrigiert und damit umgegangen werden kann.

Leitfaden zur Augenuntersuchung:

- Enthält wichtige Informationen zu kornealen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Belantamab-Mafodotin, zum Umgang mit den Nebenwirkungen sowie Anweisungen, um die Kommunikation zwischen dem behandelnden Arzt und dem Augenarzt des Patienten zu erleichtern.

Leitfaden bzgl. kornealer Nebenwirkungen für Patienten

Der Leitfaden bzgl. kornealer Nebenwirkungen für Patienten wird folgende Kerninformationen enthalten:

- Während der Behandlung können korneale Nebenwirkungen auftreten. Patienten, die schon in der Vergangenheit trockene Augen hatten, sind anfälliger für Veränderungen des Hornhautepithels.
- Augenuntersuchungen, einschließlich der Beurteilung der Sehschärfe und einer Spaltlampenuntersuchung, werden vor der ersten Behandlung, vor den nachfolgenden drei Behandlungszyklen und falls während der Behandlung klinisch angezeigt, durchgeführt.
- Bei Patienten, bei denen eine Keratopathie mit und ohne Änderungen der Sehschärfe auftritt, kann je nach Schweregrad der Befunde eine Dosisänderung (Verzögerung und/oder Reduktion) oder ein Abbruch der Behandlung erforderlich sein.
- Aufforderung, den Hämatologen/Onkologen über Seh- oder Augenprobleme in der Vergangenheit zu informieren.
- Hinweis auf Beachtung der Packungsbeilage.

Eine Beschreibung des Risikos sowie der Anzeichen und Symptome einer Keratopathie:

- Wenn Sie während der Behandlung mit Belantamab-Mafodotin Veränderungen Ihrer Sehkraft feststellen, kontaktieren Sie Ihren Hämatologen/Onkologen. Zu den Symptomen gehören die folgenden:
 - Rötung, Trockenheit, Juckreiz, Brennen oder Gefühl von Sand oder Staub in den Augen
 - Lichtempfindlichkeit
 - Verschwommenes Sehen
 - Schmerzen in den Augen
 - Übermäßiges Tränen der Augen

- Wenn Sie nach Behandlungsbeginn Veränderungen in Ihrem Sehvermögen oder Ihren Augen feststellen (die Veränderungen haben sich seit Ihrem letzten Termin verbessert, sind gleichgeblieben oder haben sich verschlechtert), kontaktieren Sie Ihren Hämatologen/Onkologen.
- Ihr Arzt wird Sie bitten, während der Behandlung Augentropfen, sogenannte TEM, zu verwenden. Sie sollten sie wie angewiesen anwenden.

Patientenpass

- Die Patientenkarte weist darauf hin, dass der Patient mit Belantamab-Mafodotin behandelt wird, und enthält die Kontaktinformationen des Hämatologen/Onkologen und des Augenarztes.
- Patienten sollten die Karte Ihrem medizinischen Fachpersonal bei den Folgebesuchen vorlegen.

Apothekenkarte für Augentropfen

- Patienten sollten die Apothekenkarte Ihrem Apotheker vorlegen, um Augentropfen, die TEM genannt werden, zu finden und wie angewiesen anzuwenden.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Angaben sind in der tabellarischen Zusammenfassung der „Risk minimisation measures“ in Part V, Kapitel V.3 des EU-Risk-Management-Plans (²GSK, 2022) beschrieben.

Tabelle 3-15: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen
Identifizierte Risiken		
Keratopathie (oder mikrozystenähnliche epitheliale Veränderungen) des Hornhautepithels (festgestellt bei Augenuntersuchungen) mit oder ohne Veränderung der Sehschärfe, verschwommenes Sehen oder trockene Augen	<p>Die Fachinformation von Blenrep beschreibt diese Nebenwirkung in den Abschnitten 4.2 (Dosierung), 4.4 (Warnhinweise) und 4.8 (Nebenwirkungen); die Gebrauchsinformation in den Abschnitten 2 und 4.</p> <p>Empfohlene Modifizierungen der Behandlung werden im Abschnitt 4.2 (Dosierung) der Fachinformation beschrieben.</p> <p>Anleitungen zur Bewertung der Symptome, Modifizierungen der Behandlung und Maßnahmen werden im Abschnitt 4.4 (Warnhinweise) der Fachinformation beschrieben.</p> <p>Das Arzneimittel ist verschreibungspflichtig und wird ausschließlich durch Ärzte, die in der Anwendung von Onkologika erfahren sind, verordnet.</p>	<p>Schulungsmaterial für Ärzte (Hämatologen/Onkologen/Augenärzte):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) - Leitfaden bzgl. kornealer Nebenwirkungen für Ärzte <ul style="list-style-type: none"> • Detailliert Informationen zu den kornealen Nebenwirkungen von Belantamab-Mafodotin, einschließlich Anleitungen zum Management und Monitoring für die behandelnden Ärzte • Schulungsunterlagen mit Details zu der Anatomie und Physiologie des Auges und einer Beschreibung der Augenuntersuchungen - Leitfaden zur Augenuntersuchung, um die Kommunikation zwischen dem Hämatologen/Onkologen und dem Augenarzt zu erleichtern <p>Schulungsmaterial für Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Packungsbeilage - Leitfaden bzgl. kornealer Nebenwirkungen für Patienten <ul style="list-style-type: none"> • Detaillierte Informationen zu den Nebenwirkungen von Belantamab-Mafodotin auf die Hornhaut • Details zu der Physiologie des Auges und eine Beschreibung der Augenuntersuchungen - Patientenausweis sowie Apothekenkarte für Augentropfen
Potentielle Risiken		
Nephrotoxizität	Das Arzneimittel ist verschreibungspflichtig und wird ausschließlich durch Ärzte, die in der	Keine

	Anwendung von Onkologika erfahren sind, verordnet.	
Erhöhtes Risiko für Infektionen aufgrund von Immunsuppression und/oder Neutropenie	Das Arzneimittel ist verschreibungspflichtig und wird ausschließlich durch Ärzte, die in der Anwendung von Onkologika erfahren sind, verordnet.	Keine
Fehlende Informationen		
Sicherheit bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	Das Arzneimittel ist verschreibungspflichtig und wird ausschließlich durch Ärzte, die in der Anwendung von Onkologika erfahren sind, verordnet.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit Leberfunktionsstörung	Das Arzneimittel ist verschreibungspflichtig und wird ausschließlich durch Ärzte, die in der Anwendung von Onkologika erfahren sind, verordnet.	Keine

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Informationen für Abschnitt 3.4 basieren auf

- Annex I-III des EPAR für BLENREP, Stand September 2022
- dem EU-Risk-Management-Plan Version 2.0 für BLENREP, Stand August 2022

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. EMA, European Medicines Agency. Blenrep - Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 2022 28.11.2022. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blenrep>.

2. GSK, GlaxoSmithKline. Module 1.8.2 European Union Risk Management Plan (EU-RMP) for Belantamab mafodotin. 2022 31.08.2022.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-16 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Augenärztliche Basisuntersuchung	Auf Seite 1 im Abschnitt 4.2. unter der Überschrift <u>Empfohlene unterstützende Therapiemaßnahmen</u> sowie auf Seite 2 unter Abschnitt 4.4, <u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u> gibt die Fachinformation vor, dass sich „die Patienten vor Beginn der Behandlung [...] einer ophthalmologischen Untersuchung (einschließlich Sehschärfe- und Spaltlampenuntersuchung) durch einen Augenarzt unterziehen“ (1GSK, 2022) sollten.	Ja, da während der Behandlung mit Belantamab-Mafodotin auftretende Befunde/Nebenwirkungen an den Augen und deren Verlauf nur durch eine Basisuntersuchung zu erfassen und zu bewerten sind.
2	Kontinuierliche Augenärztliche Überwachung (im Laufe der Behandlung)	Im gleichen Satz wird zusätzlich erwähnt, dass die Patienten sich dieser ophthalmologischen Untersuchung vor den nachfolgenden drei Behandlungszyklen und, falls während der Behandlung klinisch angezeigt, durch einen Augenarzt unterziehen sollten. (1GSK, 2022)	Ja, da eine Verschlimmerung aufgetretener Befunde/ Nebenwirkungen an den Augen durch eine Änderung des Therapieschemas von Belantamab-Mafodotin gemäß Fachinformation, Seite 1, Absatz 4.2, Tabelle 1 <u>Dosisanpassung aufgrund von Nebenwirkungen an der Hornhaut</u> , zu verhindern wäre.

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation ist von Juni 2022 (1GSK, 2022).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-16, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung

erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-16 bei.

Nr. 2: Kontinuierliche Augenärztliche Überwachung (im Laufe der Behandlung)

Bei der Behandlung mit Belantamab-Mafodotin (2,5mg/kg Kohorte) kam es bei ca. 71% der Patienten zu vorübergehenden Veränderungen des oberflächlichen Hornhautepithels des Auges. Im Rahmen der DREAMM-2 Studie wurde der Nachweis und der Umgang mit diesem unerwünschten Ereignis u.a. mittels einer engen ophthalmologischen Begleitung in Form von Spaltlampenuntersuchungen sowie Visusbestimmungen und Einhaltung der in der Fachinformation befundgemäß empfohlenen Dosisanpassung erfolgreich durchgeführt.

Die für die kontinuierliche augenärztliche Überwachung notwendigen Untersuchungen sind zwar bereits fakultativer Bestandteil der Grundpauschalen der in Frage kommenden augenärztlichen Gebührenordnungspositionen 06211 (6.-59. Lebensjahr) und 06212 (ab 60. Lebensjahr) und deren Zuschlagspositionen (06220 / 06222 / 06227). Als solche sind diese ärztlichen Leistungen jedoch nur einmal im Behandlungsfall abrechnungsfähig. Der Behandlungsfall ist definiert in § 21 Abs. 1 Bundesmantelvertrag-Ärzte (BMV-Ä) als “die gesamte von derselben Arztpraxis (Vertragsarzt, Vertragspsychotherapeut, Berufsausübungsgemeinschaft, Medizinisches Versorgungszentrum) innerhalb desselben Kalendervierteljahres an demselben Versicherten ambulant zu Lasten derselben Krankenkasse vorgenommene Behandlung” (2KBV, 2023). Diese Kontrolluntersuchungen werden in der Leitlinie 4 “Augenärztliche Basisdiagnostik bei Patienten ab dem 7. Lebensjahr” (3BVA, 1998) im Normalfall höchstens im jährlichen Abstand empfohlen, und sind in dieser Konstellation auch adäquat im EBM-Katalog abgebildet.

Die notwendigen Kontroll-/Verlaufsuntersuchungen unter der Therapie mit Belantamab-Mafodotin weichen von diesem Normalfall allerdings deutlich ab. Um auf festgestellte Veränderungen der Hornhaut im weiteren Verlauf der Therapie zeitnah reagieren zu können, sollte die augenärztlichen Kontrolluntersuchung abgestimmt mit den Therapiezyklen erfolgen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2., Empfohlene unterstützende Therapiemaßnahmen sowie Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (1GSK, 2022)). Diese therapiebegleitende kontinuierliche augenärztliche Überwachung ist im Bedarfsfall gemäß Fachinformation mehrmals im Kalendervierteljahr erforderlich, jedoch ist die dafür zu erbringende ärztliche Leistung im aktuell gültigen EBM auch weiterhin nach Ansicht von GSK nicht adäquat berücksichtigt.

Damit die in der Fachinformation vorgegebenen therapiebegleitenden Kontroll-/Verlaufsuntersuchungen leistungsbezogen und nicht nur einmal im Quartal abgerechnet werden können, sollten diese im EBM separat ausgewiesen werden.

Um das Risiko für den Patienten weiter zu verringern, empfiehlt sich zusätzlich die Aufnahme der fotografischen Verlaufskontrolle der Spaltlampenbefunde, wie sie in der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) (4PKV, 2013) unter der Position 1252 „Spaltlampenfotographie“ aufgeführt ist, auch situationsspezifisch und leistungsbezogen in den EBM-Katalog zu übernehmen.

Hier finden Sie den EBM in der Fassung mit Wirkung vom 1. Januar 2023 unter Berücksichtigung der aktuellen Beschlüsse bis einschließlich der 628. Sitzung des Bewertungsausschusses, der 79. Sitzung des Erweiterten Bewertungsausschusses, der 89. Sitzung des ergänzten Bewertungsausschusses sowie der 7. Sitzung des ergänzten Erweiterten Bewertungsausschusses (5KBV, 2023).

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

Der Stand der verwendeten EBM-Version ist 2023/1. Quartal (5KBV, 2023).

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

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

Gemäß der Leitlinie Nr. 4 der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (Leitlinie BVA/DOG) ist die augenärztliche Basisdiagnostik bei Patienten ab dem 7. Lebensjahr definiert als: „Eine umfassende augenärztliche Grunduntersuchung für alle Patienten ab dem beginnenden 7. Lebensjahr“, dessen Ziel “die Überprüfung des optischen und gesundheitlichen Zustandes der Augen, des visuellen Systems und der Augenanhangsgebilde” sowie “die Aufdeckung von deren Abweichungen oder Erkrankungen einschließlich sich ophthalmologisch manifestierender allgemeiner Krankheiten” ist. Das hierbei empfohlene Vorgehen umfasst diese, als notwendig erachteten, Schritte:

- Anamnese
- Inspektion der Augen und ihrer Adnexe
- Kontrolle vorhandener Sehhilfen
- objektive Refraktionsbestimmung
- monokulare subjektive Refraktionsbestimmung einschließlich Bestimmung der Sehschärfe
- binokularer Abgleich bei Brillenverordnung

- subjektive Bestimmung der Nahrefraktion bei Beschwerden und ab etwa dem 40. Lebensjahr
- Prüfung der Augenstellung und -beweglichkeit
- Prüfung auf efferente/afferente Pupillenstörung
- **Spaltlampenuntersuchung der vorderen und mittleren Augenabschnitte**
- Untersuchung des zentralen Augenhintergrundes
- Tonometrie ab dem 40. Lebensjahr bzw. bei Glaukomverdacht oder -disposition
- Dokumentation
- Befundbesprechung und Beratung

Kontrolluntersuchungen werden für 40-64-Jährige alle 2-4 Jahre und ab dem 65. Lebensjahr alle 1-3 Jahre empfohlen.

„Funktion und Anwendung der Spaltlampe“ (Heindl, 2017)

Mithilfe der Spaltlampe kann der Augenarzt mit 6 bis 30-facher Vergrößerung auch kleine Unebenheiten der Hornhaut oder Veränderungen beispielsweise an der Regenbogenhaut erkennen. Da der Augenarzt beim Blick durch das Mikroskop beide Augen nutzt, entsteht für ihn ein dreidimensionales Bild des untersuchten Auges. Die Spaltlampe ist also ein Stereomikroskop. [...] Gerade der Blick ins Augeninnere und insbesondere auf die feinen Details der Netzhaut ist ohne Hilfsmittel nicht möglich. Für diese Zwecke ist die Spaltlampe das Mittel der Wahl. Der Lichtspalt lässt sich auf verschiedene Breiten anpassen und auch die Belichtungsmethoden sind variabel (diffus, direkt, seitlich, frontal, ...). Dadurch ist die genaue optische Inspektion fast aller vorderen und mittleren, sowie mittels zusätzlichen Glases auch der hinteren Augenabschnitte möglich. Weitere Instrumente können zusammen mit der Spaltlampenuntersuchung eingesetzt werden, wie etwa die Möglichkeit, Fotos oder Videos aufzunehmen oder den Augeninnendruck zu messen. Mit der Spaltlampe können Verletzungen der Hornhaut, Trübungen der Linse (Grauer Star) sowie diverse Entzündungen und Einblutungen in die vorderen und mittleren Augenabschnitte diagnostiziert werden. [...]

Untersuchungsbereiche

Die Spaltlampe dient der Erkennung diverser Augenerkrankungen. Folgende Auflistung führt die Abschnitte der Augen auf, die sich mit der Spaltlampe untersuchen lassen:

- Augenlider
- Bindehaut
- **Hornhaut**

- die vordere Augenkammer
- die seitlichen Bereiche der vorderen Augenkammer
- die Linse
- der Glaskörper
- die Netzhaut
- der Sehnervenkopf
- der Bereich des schärfsten Sehens, die Makula

Folgende Störungen und Erkrankungen können durch eine Spaltlampenuntersuchung erkannt werden:

- Läsionen der Hornhaut
- Verletzung, Verätzung und Verbrennung
- Läsionen des Hornhautepithels
- Hornhautentzündung
- Anomalien in Wölbung und Größe der Hornhaut
- Geweberückgang, Hornhautdegeneration
- Dystrophie, bilateral, progressiv, erblich
- Hornhauttrübung
- Untersuchung der Sklera, also der Lederhaut
- tiefe Schichten der Sklera in Bezug auf Verletzung, Verfärbung und Schwund des Gewebes
- Skleraektasie
- Degenerationen und Verkalkungen im Bereich der Lidspalten
- Episkleritis

- Skleritis
- Katarakt (Grauer Star)
- Lageveränderungen der Augenlinse
- Entzündungen der Iris sowie des Ziliarkörpers
- Neubildung von Gefäßen der Iris durch eine verminderte Durchblutung der Retina
- Tumoren aller Augenabschnitte
- Fehlbildungen der Iris, der Linse, des Augenlids oder der Aderhaut
- Aniridie
- Albinismus
- Trübung des Glaskörpers
- Entzündungen im Innern der Augen

Die Untersuchung mit der Spaltlampe

Während der Augenuntersuchung mit einer Spaltlampe sitzt der Patient dem Arzt gegenüber. Die Stirn und das Kinn des Patienten werden mittels einer gepolsterten Unterlage gestützt und fixiert, damit er sich nicht versehentlich während der Untersuchung bewegt. Um möglichst gut auch den Augenhintergrund betrachten zu können, müssen die Pupillen des Patienten medikamentös geweitet sein. Dazu gibt der Arzt dem Patienten ein pupillenerweiterndes Mittel ins Auge. (Für eine Untersuchung nur der Hornhaut kann hierauf verzichtet werden). Hinzu kommt ein örtliches Betäubungsmittel, das ebenfalls per Augentropfen verabreicht wird. Dadurch kneift der Patient nicht versehentlich die Augen zusammen. Der Arzt leuchtet mit dem gebündelten Lichtstrahl langsam über Vorderseite der Augen und kann dadurch mögliche unnatürliche und krankhafte Veränderungen erkennen.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation für BLENREP 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2022 23.09.2022. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023119>.
2. KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Bundesmantelvertrag - Ärzte 2023 30.01.2023. Available from: <https://www.kbv.de/media/sp/BMV-Aerzte.pdf>.
3. BVA, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.; DOG,, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Augenheilkunde Gf. Leitlinie Nr. 4 - Augenärztliche Basisdiagnostik bei Patienten ab dem 7. Lebensjahr 1998 04.11.2022. Available from: <http://www.augeninfo.de/leit/leitlinie.php?nr=leit04>.
4. PKV, Verband der Privaten Krankenversicherung. Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) mit verkürzten Leistungsbezeichnungen – Kurz-GOÄ 2013 26.10.2022. Available from: https://www.pkv.de/fileadmin/user_upload/PKV/b_Wissen/PDF/GOAE-GOZ/gebuehrenordnung-fuer-aerzte.pdf.
5. KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 2023 25.01.2023. Available from: <https://www.kbv.de/html/ebm.php>.
6. Heindl L. Spaltlampenuntersuchung 2017 26.10.2022. Available from: <https://www.leading-medicine-guide.de/diagnostik/spaltlampenuntersuchung>.