



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)

Vom 4. März 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Belantamab-Mafodotin (Blenrep) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	10
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	11
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
2.4	Therapiekosten.....	13
3.	Bürokratiekosten	16
4.	Verfahrensablauf	16

1. Rechtsgrundlage

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

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

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

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

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Belantamab-Mafodotin ist der 15. September 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 14. September 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

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

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

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Dezember 2020 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G20-22) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zu den Patientenzahlen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Belantamab-Mafodotin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

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

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 04.03.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

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

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Belantamab Mafodotin legte der pharmazeutische Unternehmer die pivotale, nicht kontrollierte, randomisierte Phase-II-Studie DREAMM-2 vor. Da keine Daten aus direkt vergleichenden Studien vorliegen, legt der pharmazeutische Unternehmer darüber hinaus im Stellungnahmeverfahren einen indirekten Vergleich zwischen Belantamab-Mafodotin und Selinexor + Dexamethason sowie einen indirekten Vergleich zwischen Belantamab-Mafodotin und „conventional care“ über den Brückenkomparator Selinexor + Dexamethason vor².

Studie DREAMM-2

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

Insgesamt wurden in die Studie 196 Patienten eingeschlossen, welche im Verhältnis 1:1 in den Behandlungsarm 2,5 mg/kg KG (N = 97) oder den Behandlungsarm 3,4 mg/kg KG (N = 99) randomisiert wurden. Studienteilnehmende einer weiteren Kohorte wurden mit Belantamab-Mafodotin in der Darreichungsform eines Lyophilisats in der Dosierung von 3,4 mg/kg KG behandelt (N = 25). Diese Kohorte wurde initiiert, nachdem die Rekrutierung für die ersten 2 Kohorten, die mit einer zuvor eingefrorenen Lösung behandelt wurden, abgeschlossen und die lyophilisierte Darreichungsform verfügbar war.

Die Nutzenbewertung bezieht sich lediglich auf eine einzelne Behandlungskohorte (N = 97) der Studie DREAMM-2, in der Belantamab-Mafodotin in der FI-konformen Dosierung von 2,5 mg/kg KG eingesetzt wurde; geeignete Kontrollen fehlen. Gemäß Einschlusskriterien mussten die Studienteilnehmenden ein Versagen auf mindestens 3 vorausgegangene Anti-Myelom-Therapien aufweisen. Da bei 95 % der eingeschlossenen Patienten der bewertungsrelevanten Kohorte bereits ≥ 4 Therapien vor Studienbeginn eingesetzt wurden, entspricht die relevante Studienpopulation im Wesentlichen dem Anwendungsgebiet.

² Suvannasankha A et al. Assessing Efficacy via Indirect Comparison of Single-Agent Belantamab Mafodotin in DREAMM-2 versus STORM or MAMMOTH Studies in relapsed / refractory Multiple Myeloma (Poster No. MM-209, SOHO 8th Annual Meeting). 2020 12.09.2020

Die Rekrutierung der Patienten startete im Juni 2018. Die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin erfolgt bis zur Krankheitsprogression, zum Tod oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten. Primärer Endpunkt der Studie ist die Gesamtansprechrate (ORR).

Die Studie DREAMM-2 beinhaltet zusätzlich eine Substudie zu ophthalmischen Untersuchungen, an der 30 der eingeschlossenen Patienten teilnehmen sollten. Ziel der Substudie war die Untersuchung des Effektes von Steroid-Augentropfen auf korneale Ereignisse.

Die Studie DREAMM-2 ist noch nicht abgeschlossen. Sie endet, wenn 60 % der Studienteilnehmenden gestorben sind, ihre Einwilligung zurückgezogen haben oder Lost to Follow-up sind, und alle Patienten mit kornealen Ereignissen bis zu 12 Monate nach der letzten Behandlungsdosis nachbeobachtet wurden.

Es liegen drei Datenschnitte vor. Bei dem ersten Datenschnitt vom 21. Juni 2019 handelt es sich um die primäre Analyse, die 6 Monate nach Randomisierung der letzten Testperson zu einer der beiden Dosierungen der zuvor eingefrorenen Lösung erfolgte. Der zweite Datenschnitt vom 20. September 2019 und der dritte Datenschnitt vom 31. Januar 2020 wurden von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) angefordert. Ein Update der OS-Analyse ist zum Ende der Studie geplant, wenn 60 % der Studienteilnehmenden verstorben oder Lost to Follow-up sind oder die Einwilligung zurückgezogen haben und wenn alle Patienten mit kornealen Ereignissen bis zu 12 Monaten nach der letzten Dosis nachbeobachtet wurden.

Für die Nutzenbewertung der Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen werden die Daten des Datenschnitts mit der längsten Beobachtungsdauer (13-Monate-Update) herangezogen.

indirekte Vergleiche

Für den indirekten Vergleich zwischen Belantamab-Mafodotin und „conventional care“ nimmt der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich nach Bucher über den Brückenkomparator Selinexor + Dexamethason vor. Bei diesem finden sich auf der Seite von Belantamab-Mafodotin ein Matching-adjustierter indirekter Vergleich (MAIC), den der pharmazeutische Unternehmer zwischen Belantamab-Mafodotin und Selinexor + Dexamethason durchführt und auf der Seite von „conventional care“ eine Publikation von Costa et al.³, welche das Gesamtüberleben von Selinexor + Dexamethason (Chari et al.⁴) mit dem Gesamtüberleben in der „conventional care“-Kohorte, das im Rahmen der MAMMOTH-Studie erhoben wurde, vergleicht.

zum matching-adjustierten indirekten Vergleich zwischen Belantamab-Mafodotin und Selinexor + Dexamethason

Um das Gesamtüberleben zwischen Belantamab-Mafodotin und Selinexor + Dexamethason zu vergleichen, wurde ein matching-adjustierter indirekter Vergleich (MAIC) durchgeführt. Hierfür wurden Daten der Studie DREAMM-2 für Belantamab-Mafodotin sowie der STORM Studie (Chari, et al., 2019; Teil 2) für Selinexor + Dexamethason herangezogen. Die Patientencharakteristika, die für das matching verwendet wurden, wurden in Abhängigkeit der Verfügbarkeit auf Grundlage klinischer Expertenmeinungen ausgewählt.

³ Costa LJ et al. Overall survival of triple class refractory, penta-exposed multiple myeloma (MM) patients treated with selinexor plus dexamethasone or conventional care: a combined analysis of the STORM and Mammoth studies. Blood. 2019; 134: 3125

⁴ Chari A et al. Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. J New England Journal of Medicine. 2019; 381(8): 727-38

Zum indirekten Vergleich nach Bucher zwischen Belantamab-Mafodotin und „conventional care“ über den Brückenkompator Selinexor + Dexamethason

Im letzten Schritt wurde zum Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen Belantamab-Mafodotin und „conventional care“ ein weiterer indirekter Vergleich nach Bucher mit dem Brückenkompator Selinexor und Dexamethason durchgeführt. Hierzu wurde das von Costa et al. für das Gesamtüberleben berichtete HR von Selinexor + Dexamethason gegenüber „conventional care“ und das MAIC adjustierte HR von Belantamab-Mafodotin gegen Selinexor + Dexamethason herangezogen.

Bewertung der indirekten Vergleiche

Die vorgelegten indirekten Vergleiche sind aus mehreren Gründen nicht hinreichend valide, um für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Belantamab-Mafodotin herangezogen zu werden.

Aufgrund fehlender Informationen bleibt unklar, inwieweit die eingeschlossenen Patientenpopulationen zwischen den einbezogenen Studien vergleichbar sind.

Bezüglich der „conventional care-Behandlung“ der Patienten aus der MAMMOTH-Studie fehlen konkrete Informationen zu Art und Umfang dieser Behandlung.

Die Auswahl der für die indirekten Vergleiche berücksichtigten Adjustierungs- und Matchingfaktoren ist in den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers nicht benannt und begründet. Es wird erwähnt, dass einige prognostisch wichtige Baselinecharakteristika nicht als Confounder in der MAIC -Analyse für den indirekten Vergleich zwischen Belantamab-Mafodotin und Selinexor + Dexamethason berücksichtigt werden konnten, weil entsprechende Informationen nicht zur Verfügung standen. Darüber hinaus wurde für den Vergleich von Belantamab-Mafodotin und „conventional care“ nur ein indirekter Vergleich nach Bucher mit dem Brückenkompator Selinexor + Dexamethason durchgeführt, der auf der Annahme einer Gleichverteilung der Effektmodifikatoren basiert. Diese Annahme wurde nicht begründet und kann aufgrund fehlender entsprechender Informationen nicht nachvollzogen werden. Insgesamt kann nicht ausgeschlossen werden, dass relevante Faktoren unberücksichtigt bleiben und zu Verzerrungen der Ergebnisse führen.

Aus dem indirekten Vergleich nach Bucher zwischen Belantamab-Mafodotin und conventional care über den Brückenkompator Selinexor + Dexamethason ergeben sich lediglich Ergebnisse zum Gesamtüberleben, jedoch nicht zu anderen patientenrelevanten Endpunkten.

Insgesamt sind die verbleibenden Unsicherheiten derart gravierend, dass die vorgelegten indirekten Vergleiche sowohl zwischen Belantamab-Mafodotin und Selinexor + Dexamethason als auch zwischen Belantamab-Mafodotin und „conventional care“ über den Brückenkompator Selinexor + Dexamethason nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden können. Davon unbenommen sind Ergebnisse zu nur einem patientenrelevanten Endpunkt nicht ausreichend.

Bei Selinexor + Dexamethason handelt es sich um eine neue Behandlungsoption. Eine entsprechende Positive Opinion wurde im Januar 2021 durch das CHMP erteilt. Die formale Zulassung durch die EU-Kommission steht derzeit noch aus.

Zu den Ergebnissen der DREAMM-2-Studie

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Zum Datenschnitt des 13-Monate-Updates vom 31.1.2020 waren 48 (49 %) der 97 mit Belantamab-Mafodotin behandelten Studienpatienten verstorben. Die mediane Überlebensdauer betrug 13,7 Monate.

Da keine vergleichbaren Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

Morbidität

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und einzelne Symptomitems des QLQ-C30 sowie die Symptomskalen des QLQ-MY20

Der EORTC QLQ-C30 und der QLQ-MY20 wurden in der Studie DREAMM-2 während der Behandlungsperiode alle 6 Wochen sowie zum Behandlungsende erhoben. Die Rücklaufquoten konnten nur für die Datenschnitte vom 21.06.2019 und 20.09.2019 nachvollzogen werden, für das 13-Monate-Update sind dazu keine Informationen verfügbar.

Die Rücklaufquoten (Datenschnitt vom 20.09.2019) bezogen auf die ITT-Population sanken von Baseline mit 77 % zu allen Post-Baseline-Visiten unter 70 %.

Aufgrund der geringen Rücklaufquoten werden die Ergebnisse der EORTC-Fragebögen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Somit kann aus den Ergebnissen der DREAMM-2-Studie keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für die Morbidität hergeleitet werden.

Lebensqualität

Zur Erfassung der Lebensqualität wurden in der Studie DREAMM-2 die Funktionsskalen und globale Skala allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 sowie die Funktionsskalen des QLQ-MY20 und der Fragebogen NEI VFQ-25 eingesetzt.

Analog zu den patientenberichteten Endpunkten der Morbidität waren die Rücklaufquoten für die EORTC-Fragebögen so gering, dass daraus keine validen Ergebnisse abgeleitet werden können.

Der NEI VFQ-25 wurde in der Studie DREAMM-2 eingesetzt, um die Auswirkung potentieller kornealer Ereignisse auf die Funktion und die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu bewerten. Aufgrund des deskriptiven Charakters der Ergebnisse, des sehr kurzen Beobachtungszeitraums von 3 Wochen und der fehlenden Kontrolle können keine validen Aussagen zu Effekten von Belantamab-Mafodotin auf die Lebensqualität abgeleitet werden.

Somit kann aus den Ergebnissen der DREAMM-2-Studie keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für die Lebensqualität hergeleitet werden.

Nebenwirkungen

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen beziehen sich auf die 95 Patienten der Full Safety Set-Population. Diese Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In den Auswertungen wurden UE ab Therapiebeginn bis 45 Tage nach der letzten Studienmedikation berücksichtigt. Angaben zur Behandlungsdauer für den Datenschnitt am 31.01.2020 liegen nicht vor. Im Median wurden 3 Behandlungszyklen und maximal 17 Zyklen verabreicht, wobei ein Zyklus entsprechend Protokoll 21 Tage dauerte, aber eine verzögerte Verabreichung der Medikation möglich war.

Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt

Die Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse gesamt werden ausschließlich ergänzend dargestellt. Nahezu jeder Patient erlitt ein unerwünschtes Ereignis (93 Patienten (98 %)).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Bei 40 von 95 der Patienten (42 %) trat mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf. Am häufigsten traten Pneumonie und Pyrexie bei jeweils 7 % der Patienten auf.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Bei 80 von 95 Patienten (84 %) trat mindestens ein schweres UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf. Die häufigsten UE mit einem Schweregrad ≥ 3 waren Keratopathien; UE des Blutes (u. a. Preferred Terms: Anämie, Thrombozytopenie, verringerte Thrombozytenzahl, Neutropenie, verringerte Neutrophilenzahl, verringerte Lymphozytenzahl) sowie Pneumonie.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

9 % der Patienten brachen die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.

UE von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse wurden in der Studie DREAMM-2 infusionsbedingte Reaktionen, Thrombozytopenien, Neutropenien und korneale Ereignisse definiert. Infusionsbedingte Ereignisse sind bei 21 % der Patienten aufgetreten. Thrombozytopenien wurden bei 38 % der Patienten beobachtet. 15 % der Patienten litten an Neutropenien.

Die kornealen Ereignisse wurden sowohl anhand der CTCAE- als auch anhand einer von GSK entwickelten Klassifizierungsskala⁵ beurteilt. Nach der GSK-Skala wiesen 72 % der Behandelten korneale Ereignisse auf, wobei fast die Hälfte dieser Patienten gleichzeitig Symptome von verschwommenen Sehen und trockenen Augen zeigten. Fast 50 % aller Patienten wiesen die kornealen Ereignisse auf der GSK-Skala mit Grad 3 oder 4 auf. Anhand der CTCAE-Klassifikation wurde bei 71 % der Patienten eine Keratopathie dokumentiert. 31 % dieser Patienten wiesen eine schwere Keratopathie auf. Verschwommenes Sehen und trockene Augen gemäß CTCAE wurde bei 25 bzw. 15 % der Behandelten beobachtet, wobei der Anteil an Patienten mit schweren Ereignissen gering war. Schwerwiegende korneale Ereignisse gemäß CTCAE sind nicht aufgetreten.

OSDI (Ocular Surface Disease Index)

Der OSDI wurde in der Studie DREAMM-2 eingesetzt, um die Augentoxizität von Belantamab-Mafodotin zu erfassen. Anhand des OSDI bewerten Patienten die Häufigkeit von Augenreizungen und deren Auswirkung auf die Sehkraft. Der pharmazeutische Unternehmer legte die Ergebnisse des OSDI für die Endpunktkategorie Lebensqualität vor. Da nicht alle relevanten Dimensionen der Lebensqualität (physisch, psychisch und sozial) mit dem Instrument abgebildet und mit dem OSDI in der Studie DREAMM-2 symptomatische Augentoxizitäten der Studienmedikation erfasst werden, wird der Endpunkt für die Endpunktkategorie Sicherheit herangezogen.

Aufgrund ihres deskriptiven Charakters, des sehr kurzen Beobachtungszeitraums von 3 Wochen und der fehlenden Kontrolle lassen die Ergebnisse des OSDI keine validen Schlussfolgerungen zu.

⁵ Dossierbewertung des G-BA zu Belantamab Mafodotin; S.24 Tabelle 5: enthält konkret die Beschreibung der Beeinträchtigungen nach den entsprechenden Schweregraden der GSK-Skala für korneale Ereignisse

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

Der PRO-CTCAE ist ein Instrument zur Erfassung patientenberichteter Nebenwirkungen. Es dient der Bewertung symptomatischer Nebenwirkungen, die Patienten mit Krebserkrankungen im Rahmen von Therapiestudien erleben. Der PRO-CTCAE besteht aus einer Bibliothek mit 124 Items zu 78 CTCAE-Symptomen bzw. 80 PRO-CTCAE-Terms.

Der PRO-CTCAE wird aufgrund der Operationalisierung in der Studie DREAMM-2 und den damit verbundenen Unklarheiten nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. In seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer die in der Nutzenbewertung fehlenden Angaben zu den a priori ausgewählten PRO-CTCAE-Items und jeweils eine Begründung für den Ein- bzw. Ausschluss der Items aus der PRO-CTCAE-Bibliothek ergänzt. Es ist jedoch aufgrund des (angenommenen) Bezugszeitraums der Fragen nach den symptomatischen UE weiter davon auszugehen, dass die Erhebung nur die Symptome der letzten Woche eines 3-wöchigen Behandlungszyklus abdeckt und damit aufgetretene Ereignisse nicht vollständig in den Ergebnissen der PRO-CTCAE berücksichtigt sind.

Die Nebenwirkungen wurden im Rahmen der DREAMM-2-Studie nur an wenigen Patienten untersucht. Die Mehrzahl der Patienten in der DREAMM-2-Studie wurde mit der gefrorenen Formulierung behandelt, während die kommerzielle lyophilisierte Formulierung lediglich an 25 Patienten in der nicht zugelassenen Dosierung von 3,4 mg / kg KG untersucht wurde. Aufgrund der noch sehr begrenzten Datenlage bleibt unklar, ob die kommerzielle Formulierung zu einer höheren Häufigkeit und Ausprägung der Nebenwirkungen führt. Ausstehende Ergebnisse der noch laufenden DREAMM-3-Studie sollen diesbezügliche zusätzliche Erkenntnisse generieren.⁶

Da die Ergebnisse der Studie DREAMM-2 zu den Nebenwirkungen auf unkontrollierten Daten beruhen, lassen sich keine vergleichenden Aussagen ableiten.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Belantamab-Mafodotin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigen, liegen Ergebnisse aus der nicht-kontrollierten Studie DREAMM-2 zum Gesamtüberleben und zu den Nebenwirkungen vor.

Weiterhin liegen Daten zur Morbidität und zur Lebensqualität vor. Diese weisen jedoch so geringe Rücklaufquoten auf, dass daraus keine validen Ergebnisse abgeleitet werden können. Die Daten werden als nicht bewertbar eingestuft.

Davon unbenommen ist eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse aufgrund des einarmigen Designs der DREAMM-2-Studie nicht möglich.

Die im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Ergebnisse zu indirekten Vergleichen sowohl zwischen Belantamab-Mafodotin und Selinexor + Dexamethason als auch zwischen Belantamab-Mafodotin und „conventional care“ über den Brückenkomparator Selinexor + Dexamethason können nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, weil unklar bleibt, inwieweit die eingeschlossenen Patientenpopulationen zwischen den einbezogenen Studien vergleichbar sind und nicht ausgeschlossen werden kann, dass relevante Adjustierungs- und Matchingfaktoren unberücksichtigt bleiben und zu Verzerrungen der Ergebnisse führen.

Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

⁶ European Medicines Agency. Assessment report: BLENREP. 23. Juli 2020, Seiten 106 und 118

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Belantamab-Mafodotin in der vorliegenden Indikation aufgrund der limitierten Datengrundlage auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35 a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Bei der Studie DREAMM-2 handelt es sich um eine einarmige, nicht-kontrollierte Studie.

Die Aussagesicherheit wird mit einem Anhaltspunkt bewertet, weil nur eine einarmige nicht-kontrollierte Studie vorliegt und eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.

In der Gesamtschau resultiert daraus bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Belantamab-Mafodotin findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Auf Basis der pivotalen einarmigen Phase II-Studie DREAMM-2 können aufgrund der defizitären Datenlage keine belastbaren inhaltlichen Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden. Es fehlen ausreichend aussagekräftige Daten zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der patientenrelevanten Symptomatik (Morbidität), der Lebensqualität und der Nebenwirkungen, insbesondere direkte Vergleichsstudien.

Da klinische Daten aus einer direkten Vergleichsstudie von Belantamab-Mafodotin gegenüber Pomalidomid und Dexamethason (Studie DREAMM-3) im vorliegenden Anwendungsgebiet erwartet werden, die für die Bewertung des Zusatznutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Belantamab-Mafodotin vorliegen.

Vor dem Hintergrund, dass das Arzneimittel Blenrep mit dem Wirkstoff Belantamab-Mafodotin unter besonderen Bedingungen zugelassen wurde, fordert die europäische Zulassungsbehörde EMA bezüglich der vom pharmazeutischen Unternehmer zu erbringenden Nachweise unter anderem, dass die Ergebnisse der derzeit noch laufenden Phase III-Studie DREAMM-3 vorzulegen sind. Die Übermittlung der Ergebnisse an die EMA wird bis zum Juli 2024 erwartet⁷.

Der pharmazeutische Unternehmer gibt im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zu der vorliegenden Nutzenbewertung an, dass ein primärer Datenschnitt der Studie DREAMM-3 im Jahr 2022 erfolgt. Die EMA fordert die Einreichung des entsprechenden Studienberichts im 2. Quartal 2022. Die Befristung ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der erwarteten Zwischenergebnisse aus der Studie DREAMM-3 in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Hierfür erachtet der G-BA eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. September 2022 als angemessen.

⁷ European Medicines Agency. Assessment report: BLENREP. 23. Juli 2020, Seiten 126

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf soll das Dossier aussagekräftige Zwischenergebnisse für die Patienten im bewertungsgegenständigen Anwendungsgebiet aus der derzeit laufenden Studie DREAMM-3 zu allen patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen werden, umfassen.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für Belantamab-Mafodotin erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Belantamab-Mafodotin einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für Belantamab-Mafodotin aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 6 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Blenrep mit dem Wirkstoff Belantatmab-Mafodotin, das zugelassen ist als Monotherapie zur Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Blenrep wurde als Orphan Drug unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf den Einsatz von Belantamab-Mafodotin zur Behandlung von multipltem Myelom bei folgender Patientenpopulation:

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

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse aus der nicht kontrollierten Studie DREAMM-2 mit Ergebnissen zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Die Daten zur Morbidität und zur Lebensqualität weisen jedoch so geringe Rücklaufquoten auf, dass daraus keine validen Ergebnisse abgeleitet werden können und die Daten als nicht bewertbar eingestuft werden.

Die im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse zu indirekten Vergleichen sowohl zwischen Belantamab-Mafodotin und Selinexor + Dexamethason als auch zwischen Belantamab-Mafodotin und „conventional care“ über den Brückenkompator Selinexor + Dexamethason können nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, weil unklar bleibt, inwieweit die eingeschlossenen Patientenpopulationen zwischen den einbezogenen Studien vergleichbar sind und nicht ausgeschlossen werden kann, dass relevante Adjustierungs- und Matchingfaktoren unberücksichtigt bleiben und zu Verzerrungen der Ergebnisse führen. Davon unbenommen sind Ergebnisse zu nur einem patientenrelevanten Endpunkt nicht ausreichend.

Insgesamt liegen nur Daten aus einer einarmigen nicht-kontrollierte Studie vor, die keinen Vergleich ermöglichen. Die Daten sind somit nicht geeignet, um eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens vornehmen zu können.

Die Aussagesicherheit wird mit einem Anhaltspunkt bewertet, weil nur eine einarmige nicht-kontrollierte Studie vorliegt und eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.

In der Gesamtschau wird für Belantamab-Mafodotin zur Behandlung von Erwachsenen mit multiplen Myelom, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD-38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Der Beschluss ist bis zum 1. September 2022 befristet. Die Befristung ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der erwarteten Zwischenergebnisse aus der Studie DREAMM-3 in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

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

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat anhand von vier Herleitungsschritten die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation berechnet.

Bereits in der Dossierbewertung wurden die Anteilswerte in Höhe von 0,7 % bis 2 % der Patienten mit einer 5. oder mit einer 5. oder nachfolgenden Therapielinie, die auf alle Patienten mit einem therapiebedürftigen multiplen Myelom übertragen wurden, als unsicher bewertet.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat ein Stellungnehmer mit seiner Stellungnahme weitere Ausführungen zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation der GKV an den G-BA übermittelt.

Der G-BA hat das IQWiG im Rahmen eines Addendums mit der Prüfung und Bewertung der zusätzlich vorgelegten Berechnungen beauftragt. Zusammengefasst ergeben sich aus dieser Bewertung die im Folgenden beschriebenen Feststellungen.

Der Stellungnehmer weist einen neuen Anteilswert der Patienten in der 5. Therapielinie von 4 % bezogen auf alle Patienten mit einem therapiebedürftigen multiplen Myelom aus. Demnach ergeben sich in der GKV-Zielpopulation 1055 bis 1133 Patienten (Mittelwert: 1094 Patienten). Der Anteilswert in Höhe von 4 % beinhaltet Unsicherheiten, die vergleichbar sind mit dem zum Anteilswert (0,7 bis 2 %) aus dem Dossier. Die herangezogenen Daten sind allerdings aktueller und beziehen sich nur auf den deutschen Versorgungskontext.

Außerdem legt der Stellungnehmer eine alternative Berechnung auf Basis einer Auswertung von GKV-Routinedaten mit einer Anzahl von 1850 Patienten in der GKV-Zielpopulation vor. Für die Anzahl der Patienten aus der GKV-Routinedatenanalyse ist insgesamt von einer Überschätzung der Patientenzahlen auszugehen.

In der Gesamtbetrachtung wird eine Spanne von 567 bis 1133 Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Basis der gesamten eingereichten Unterlagen als zurzeit bestmögliche Schätzung bewertet, wobei diese tendenziell im oberen Bereich dieser Spanne zu erwarten ist. Der G-BA legt dem Beschluss diese Angabe über die Spanne von 567 bis 1133 Patienten aus der Bewertung des IQWiG im Rahmen des Addendums zugrunde.

Der Wert der Untergrenze resultiert aus der maximalen Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation aus dem Dossier zu Belantamab Mafodotin, bei der ein Anteilswert von 2 % der Patienten mit einer 5. oder nachfolgenden Therapielinie zugrunde gelegt wurde. Der Wert der

Obergrenze resultiert aus der maximalen Anzahl der Patienten in der Zielpopulation der vorliegenden Bewertung des Stellungnehmers, die auf einem Anteilswert von 4 % der Patienten mit einer 5. Therapielinie basiert.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Blenrep (Wirkstoff: Belantamab-Mafodotin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. Dezember 2020):

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

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

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

Das Schulungsmaterial für das medizinisches Fachpersonal umfasst einen Leitfaden bezüglich kornealer Nebenwirkungen und einen Leitfaden zur Augenuntersuchung. Der Leitfaden bezüglich kornealer Nebenwirkungen enthält relevante Informationen zum Sicherheitsrisiko Keratopathie oder mikrozystenartige Epithelveränderungen der Hornhaut und Details darüber, wie die Sicherheitsrisiken, die durch die Risikominimierungsmaßnahmen adressiert werden, durch angemessene Überwachung minimiert werden. Der 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.

Das Schulungsmaterial für Patienten umfasst einen Leitfaden bezüglich kornealer Nebenwirkungen für Patienten und eine Patientenkarte sowie eine Apothekenkarte für Augentropfen.

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2021).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Ist die Therapiedauer nicht begrenzt, bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

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

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

Verbrauch:

Der Wirkstoff Belantamab-Mafodotin wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).⁸

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

Kosten:

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

⁸ Statistisches Bundesamt. (2018). Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung.
https://www.destatis.de/DE/Methoden/Qualitaet/Qualitaetsberichte/Bevoelkerung/mikrozensus-2017.pdf;jsessionid=B922CBC0E7D233E5ACE6BA7FAD0CC37A.internet8731?__blob=publicationFile (Zugriff: 19.11.2021).

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgrößen	Kosten (Apothekenabgabepreisen)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Belantamab-Mafodotin	1 PIE	8558,80 €	1,77 €	488,21 €	8.068,82 €
Abkürzungen: PIE = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

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

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Am 14. September 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Belantamab-Mafodotin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Dezember 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Januar 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 26. Januar 2021 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. Februar 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. März 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 2020	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	19. Januar 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. Februar 2021 16. Februar 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Februar 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. März 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. März 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken