

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

Blenrep als Monotherapie für die 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: 14.09.2020

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 3 |
| Abbildungsverzeichnis | 4 |
| Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| 3 Modul 3 – allgemeine Informationen | 8 |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 9 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 9 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 10 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1..... | 13 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1..... | 13 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 15 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 15 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung..... | 17 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland..... | 20 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation..... | 26 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 28 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2..... | 29 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2..... | 30 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung..... | 39 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer..... | 39 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 42 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 45 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | 46 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten..... | 57 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen..... | 59 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3..... | 64 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3..... | 65 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 69 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation..... | 69 |
| Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)..... | 69 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen..... | 78 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels..... | 79 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan..... | 83 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 85 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4..... | 85 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4..... | 86 |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V..... | 87 |

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 92

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: geschlechtsspezifische Inzidenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) für die Jahre 2011-2016..... | 21 |
| Tabelle 3-2: geschlechtsspezifische Prävalenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) für die Jahre 2011-2016..... | 22 |
| 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)..... | 25 |
| Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 26 |
| Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)..... | 29 |
| Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 40 |
| Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 42 |
| Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 43 |
| Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 45 |
| Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 47 |
| Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 53 |
| Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) | 56 |
| Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) (²⁰ GSK, 2020) | 58 |
| Tabelle 3-14: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung | 84 |
| Tabelle 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind | 88 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 3-1: Altersspezifische Erkrankungszahlen und altersspezifische Erkrankungsraten der Diagnosegruppe ICD-10 C90 in Deutschland (³⁷ DGHO, 2018) | 23 |
| Abbildung 3-2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C90, Deutschland 1999-2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020, je 100.000 (alter Europastandard)(⁴ RKI, et al., 2020). | 24 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| 3L | dritte Therapielinie |
| 4L | vierte Therapielinie |
| 5L | fünfte Therapielinie |
| Ärzte-ZV | Zulassungsverordnung für Vertragsärzte |
| AOK | Allgemeine Ortskrankenkasse |
| ApU | Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers |
| ATC | Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| AVP | Apothekenverkaufspreis |
| BCMA | B-cell maturation antigen (B-Zell Reifungs-Antigen) |
| BMG | Bundesministerium für Gesundheit |
| BMV-Ä | Bundemantelvertrag-Ärzte |
| CD | Cluster of Differentiation |
| DDD | Defined Daily Dose |
| DGHO | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| EKV | Ersatzkassen-Vertrag |
| EMA | European Medicines Agency |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| EU | Europäische Union |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GEKID | Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GKV-SV | Spitzenverband Bund der Krankenkassen |
| GOÄ | Gebührenordnung für Ärzte |

| | |
|--------|---|
| GOP | Gebührenordnungsposition |
| GSK | GlaxoSmithKline |
| ICD-10 | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10. Revision |
| IMiD | Immunomodulatory drugs (immunomodulierender Wirkstoff) |
| IU | International Unit |
| KBV | Kassenärztliche Bundesvereinigung |
| kg | Kilogramm |
| KG | Körpergewicht |
| KV | Kassenärztliche Vereinigung |
| mAB | Monoclonal Antibody (Monoklonaler Antikörper) |
| mAK | Monoklonaler Antikörper |
| mg | Milligramm |
| MM | Multiples Myelom |
| MMAF | Monomethyl-Auristatin-F |
| mOS | Median Overall Survival (Median Gesamtüberleben) |
| mPFS | Median Progression Free Survival (Median Progressionsfreies Überleben) |
| NCDB | National Cancer Database |
| NUB | Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode |
| OPS | Operationen- und Prozedurenschlüssel |
| ORR | Overall Response Rate (Gesamtansprechrage) |
| OS | Overall Survival (Gesamtüberleben) |
| PFS | Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben) |
| PI | Proteasom-Inhibitor |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| RRMM | Rezidiertes/refraktäres multiples Myelom |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMM | Smoldering Multiple Myeloma |
| SmPC | Summary of Product Characteristics |
| UK | United Kingdom (Vereinigtes Königreich) |
| USA | United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika) |
| VerfO | Verfahrensordnung |

| | |
|------|---|
| WHO | World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation) |
| WIdO | Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen |
| ZfKD | Zentrum 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.

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.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) hat am 16. Oktober 2017 für Belantamab-Mafodotin für die Behandlung des multiplen Myeloms den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) erteilt (European Medicines Agency, 2017). Belantamab-Mafodotin ist unter der Nummer EU/3/17/1925 in das europäische Gemeinschaftsregister für Arzneimittel des seltenen Leidens aufgenommen (¹EC, 2017). Wie aus dem “Orphan Maintenance Assessment Report“ hervorgeht wurde der Orphan Drug Status mit der Zulassung bestätigt und ist bis ins Jahr 2030 gültig (²EMA, 2020;³EC, 2020). Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, gilt der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 der Verfahrensordnung müssen nicht vorgelegt werden. Für Belantamab-Mafodotin gilt somit der Zusatznutzen durch seine Zulassung durch die Europäische Kommission am 25.08.2020 EU/1/20/1474 als belegt (⁴EC, 2020). Lediglich das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen vorliegt, nachzuweisen.

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).

Für Belantamab-Mafodotin entfällt gemäß der Begründung in Abschnitt 3.1.1 die Wahl einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Belantamab-Mafodotin als Arzneimittel für ein seltenes Leiden bedarf es keines Nachweises des medizinischen Zusatznutzens im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Am 24. August 2017 fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt, u.a. auch zu dem damals geplanten Anwendungsgebiet: „Belantamab-Mafodotin ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktären multiplen Myelom, die mit einem Proteasom-Inhibitor (PI) und einem immunmodulierendem Wirkstoff (IMiD) sowie einem CD38-Antikörper vorbehandelt wurden und bei denen während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression eingetreten ist“ (Beratungsanforderung 2017-B-124) (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2017). In der Niederschrift zum Beratungsgespräch (⁵G-BA, 2017) gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV bestimmt der G-BA für dieses Anwendungsgebiet am 05. Oktober 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt:

„Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, insbesondere in Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel“

und hält aber auch fest:

„Sollte GSK2857916 im vorliegenden Anwendungsgebiet als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/200 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen werden, gilt gemäß § 35a SGB V Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 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 SGB V Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Orphan Drugs mit Umsatz unter 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz. Für diese Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollten vergleichende Daten herangezogen werden.“

Somit entfällt für Belantamab-Mafodotin die Wahl einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, auch in der jetzt gültigen Indikationsbeschreibung.

Am 13. April 2018 informierte der G-BA, „dass der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA in seiner Sitzung am 10. April 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse geändert [...] hat. (G-BA, 2018) Bei der Beschreibung des Anwendungsgebietes für die neue zweckmäßige Vergleichstherapie weicht der G-BA allerdings, von dem ursprünglich zur Beratung vorgelegtem Wortlaut ab, obwohl er diesen in den einleitenden Sätzen noch identisch zitiert.

Anwendungsgebiet 1 der Beratung vom 24. August 2017 (Niederschrift vom 05. Oktober 2017)

„GSK2857916 ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mit einem Proteasom-Inhibitor (PI) und einem immunmodulierenden Wirkstoff (IMiD) sowie einem CD38-Antikörper vorbehandelt wurden und bei denen während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression eingetreten ist.“

Anwendungsgebiet 1 aus der Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Beratungsanforderung 2017-8-124/125:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für GSK2857916 zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mit mindestens 2 Vortherapien behandelt wurden und bei denen während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression eingetreten ist, ist:

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason“

Am 5. Juli 2019 hat GSK den G-BA per E-Mail darauf hingewiesen, dass die Indikationsbeschreibungen sich unterscheiden (GSK: ...Vorbehandlung mit PI, IMiD sowie Anti-CD 38. / G-BA: ...Behandlung mit mindestens 2 Vortherapien...) und um Klärung dieses Sachverhaltes bezüglich der Änderung der zVT gebeten. Am 31.07.2019 weist der G-BA darauf hin, dass: „[...] die Ihnen mitgeteilte zVT auf Basis der Therapielinie aktualisiert worden ist, nicht auf Basis des von Ihnen eingereichten Anwendungsgebiets. Inwiefern diese Therapielinie auf das zukünftig zugelassene Anwendungsgebiet übertragbar ist, muss Ihrerseits geprüft werden.“

Nachdem, mit der zugelassenen Indikationsbeschreibung die Vorgabe des G-BA bezüglich der Anzahl der Vortherapien (mindestens 2 Vortherapien) erfüllt ist, wären, falls nötig, dies aktuell die in Erwägung zu ziehenden zweckmäßigen Vergleichstherapien.

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

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 Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens 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 Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens sind der Datenbank der EMA entnommen. Des Weiteren wurden die Fachinformation von Blenrep (⁷GSK, 2020) sowie die Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch im Oktober 2017 und die Information zur Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im April 2018 als Quellen herangezogen (Beratungsanforderung 2017-B-124/125).

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. 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 16.10.2017.

2. EMA, European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report. 2020 25.08.2020.

3. EC, European Commission. Union Register of medicinal products for human use - Product information Blenrep 2020 31.08.2020. Available from: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1474.htm>.

4. EC, European Commission. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 25.8.2020 über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden "BLENREP - Belantamab Mafodotin" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2020 25.08.2020.

5. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-124/125, GSK2857916 zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiples Myeloms. 2017 05.10.2017.

6. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2017-B-124/125 - GSK2857916 zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myelom. 2018 13.04.2018.

7. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation B LENREP 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2020 31.08.2020. 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 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 Multiplen Myeloms 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 Multiplen Myelom zu erkranken steigt mit dem Alter. Die höchste Inzidenzrate wird in der achten Lebensdekade erreicht, wohingegen Erkrankungen vor dem 45. Lebensjahr äußerst selten sind (³Lamerz, 2017;⁴RKI, et al., 2020). Darüber hinaus erkranken Männer häufiger am Multiplen Myelom als Frauen, wie sich in Statistiken unabhängig vom Alter abzeichnet (³Lamerz, 2017;⁴RKI, et al., 2020).

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;⁵Mai, 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 (⁶Noonan, et al., 2011;⁷Morgan, et al., 2012). 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,

diese können aber keine effektive Immunantwort gegen die Tumorzellen mehr ausüben (⁶Noonan, 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;⁸Schütt, et al., 2006). Weitere Charakteristika einer fortschreitenden Erkrankung sind u. a. M-Protein-induzierte Nierenfunktionseinschränkungen oder Nierenversagen (⁹Hutchison, et al., 2012;¹⁰Stringer, 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 (¹¹Horny, 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 (¹²Greipp, et al., 2005;¹³Rajkumar, 2013;¹⁴Palumbo, et al., 2015). Unbehandelt führt das Multiple Myelom bei 50% der Patienten innerhalb von sechs Monaten zum Tod (¹⁵Dietzfelbinger, et al., 2017).

Die Einführung der Proteasom-Inhibitoren (PIs) und immunmodulierenden Medikamente (IMiDs) hat die Überlebenschancen von Patienten mit Multiplem Myelom in den letzten fünfzehn Jahren deutlich verbessert (¹⁶Kumar, et al., 2014). Diese Therapien ermöglichten bei etwa der Hälfte der Patienten zumindest vorübergehend eine komplette Remission mit längerfristiger Kontrolle der Erkrankung, was zu einem verlängerten medianen Gesamtüberleben von etwa fünf bis sechs Jahren führte (¹⁷Kumar, et al., 2008;¹⁸Palumbo, et al., 2011;¹⁹Castelli, et al., 2013;²⁰Joao, et al., 2014;²¹Fonseca, et al., 2017). Seitdem hat die Einführung weiterer neuer Arzneimittel, wie beispielsweise der anti-CD38-Antikörper, und deren Kombination mit PIs und/oder IMiDs zu einer stetigen Verbesserung der Therapie geführt (²²Dimopoulos, et al., 2016;²³Palumbo, et al., 2016;²⁴Attal, et al., 2019;²⁵Bonello, et al., 2020).

Um die Krankheitsaktivität möglichst langfristig zu kontrollieren, sollte die Myelom-Therapie Arzneimittel mit unterschiedlichen, synergistischen Wirkmechanismen beinhalten, die simultan die multiplen Komponenten der komplexen und zytogenetisch heterogenen Erkrankung adressieren (²⁶Nooka, et al., 2016;²⁷Kumar, et al., 2017;²⁸Larocca, 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 (²⁹Yong, et al., 2016;³⁰Sonneveld, et al., 2016;³¹Usmani, et al., 2016;³²Agarwal, et al., 2017;³³Mikhael, 2020;³⁴Laubach, et al., 2016). Im Krankheitsverlauf treten Rezidive in immer kürzeren Abständen auf, und jedes Rezidiv ist mit zunehmenden Endorganschäden und einer verkürzten Gesamtüberlebenszeit assoziiert (³²Agarwal, et al., 2017). Insbesondere Patienten, die doppelt refraktär gegenüber PIs und IMiDs sind, haben nach wie vor eine schlechte Prognose, mit einer medianen Gesamtüberlebenszeit (OS) von etwa 13 Monaten (²⁷Kumar, et al., 2017). Bei Patienten mit dreifach refraktärer Erkrankung – gegenüber

PIs, IMiDs und dem anti-CD38-Antikörper Daratumumab - beträgt das mediane Gesamtüberleben von unbehandelten Patienten 1,3 bis 3,0 Monate (²⁷Kumar, et al., 2017;³⁵Cornell, et al., 2018;³⁶Gandhi, et al., 2019).

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß Zulassungstext definiert sich die Zielpopulation für die Monotherapie mit Belantamab-Mafodotin aus 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.

Es ist anzunehmen, dass beide Kriterien und somit der zulassungskonforme Einsatz bei Patienten, die vier Therapielinien durchlaufen haben, erfüllt sind.

Da die Leitlinien aber auch anmerken, dass in der Zweitlinientherapie bei geringer Wirksamkeit und/oder schlechter Verträglichkeit ein Wechsel der Substanzklasse indiziert ist“, kann die Zahl der Vortherapien von der Zahl der Therapielinien abweichen. Somit könnten Patienten auch bereits in der Viertlinientherapie indikationskonform von der Behandlung mit Belantamab-Mafodotin profitieren. Deren Anzahl ist nicht abschätzbar.

Die Trennschärfe zwischen der Anzahl der Therapielinien und der Anzahl der Therapien nach Refraktärität auf die Drittlinitientherapie nimmt in zunehmendem Maße ab, wodurch sich beispielsweise eine Abgrenzung zwischen der Dritt- und Viertlinientherapie nicht mehr vornehmen lässt.

Bei der Abschätzung der Zahl der Patienten in der Zielpopulation wird deshalb nur auf Patienten, die nach der vierten Therapielinie einen Progress erleiden, abgezielt.

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 rezidivierten und refraktärem Multiplen Myelom ist eine Zweifach- oder Dreifach-Kombinationstherapie auf Basis eines Proteasom-Inhibitors oder eines IMiDs. Die Wahl der Arzneimittel richtet sich dabei nach der Wirksamkeit der Therapien in den vorangegangenen Linien, der Verträglichkeit und den Komorbiditäten der Patienten (³⁷DGHO, 2018). 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 (³³Mikhael, 2020). 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.

Trotz dieser signifikanten Verbesserung der Myelomtherapie rezidivieren die meisten Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung (³⁰Sonneveld, et al., 2016). Dieser typische Verlauf des Multiplen Myeloms 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 (³⁸Kumar, et al., 2004;³⁹Fakhri, et al., 2016;⁴⁰Manier, et al., 2017). Diese zunehmende Aggressivität der Tumorklone führt zu immer kürzeren Remissionszeiten, was die schlechte Prognose mehrfach rezidivierter Patienten erklärt (²⁷Kumar, et al., 2017;³²Agarwal, et al., 2017;³⁸Kumar, et al., 2004;⁴¹Kumar, et al., 2012;⁴²Harousseau, et al., 2017). Aus diesem Grund ist der Wechsel der Substanzklasse bei Patienten mit rezidiviertem und/oder 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 (⁴³Dimopoulos, et al., 2010;⁴⁴Laubach, et al., 2011;⁴⁵Mohty, et al., 2012;⁴⁶Jakubowiak, 2012;⁴⁷Durie, 2018). Nach mehreren Therapielinien ist die Kapazität des Knochenmarks zur Blutbildung häufig nachhaltig reduziert und das „Microenvironment“ der Myelomzellen geschädigt (³⁸Kumar, et al., 2004;⁴⁸Goldschmidt, et al., 2014). Dies hat auch eine fortschreitende Immunsuppression mit Infektneigung zur Folge (¹Abedinpour, et al., 2017;⁴⁹Cook, 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 (⁵⁰He, et al., 2020).

Die beschriebenen Krankheitscharakteristika führen dazu, dass die Behandlung des rezidivierten oder refraktären Multiplen Myeloms auch nach den Therapiefortschritten der vergangenen Jahre weiterhin eine besondere Herausforderung darstellt. Das Gesamtüberleben von Patienten, die nach Behandlung mit den bisher zugelassenen Therapien rezidivieren, ist sehr kurz (²⁷Kumar, et al., 2017;³⁶Gandhi, et al., 2019;⁵¹Chim, et al., 2018). Rezidivierte Patienten, die mehr als drei Therapielinien erhalten haben und/oder eine doppelte Refraktärität (d.h. gegen einen PI und ein IMiD) aufweisen, besitzen eine ungünstige Prognose mit einem medianen PFS von 3 bis 4 Monaten und einem medianen Gesamtüberleben von 10-19 Monaten (³¹Usmani, et al., 2016;³⁶Gandhi, et al., 2019;⁵²San Miguel, et al., 2013;⁵³Hájek, et al., 2017;⁵⁴Chari, et al., 2019;⁵⁵Lonial, et al., 2020).

In der randomisierten, offenen Phase 3 Studie MM-003, in der 95% der Patienten mindestens 3 Vortherapien erhalten hatten, führte die Behandlung mit Pomalidomid/ Dexamethason zu einem medianen PFS von 4,0 Monaten und einem medianen OS von 12,7 Monaten (⁵²San Miguel, et al., 2013).

Vergleichbare Überlebensdaten erbrachte auch die randomisierte Phase 3 Studie FOCUS mit Carfilzomib: in dieser Studie betrug das mPFS 3,7 Monate und das mOS 10,2 Monate (⁵³Hájek, et al., 2017). In dieser Studie hatten 68% der Patienten bereits 5 oder mehr Vortherapien erhalten und 62% waren doppelt refraktär gegen einen PI und ein IMiD. In der offenen Phase 2 Studie SIRIUS mit Daratumumab hatten die Patienten im Median 5 (2-14) Therapielinien erhalten (82% der Patienten >3 Vortherapien) und 95% der Patienten waren doppelt refraktär gegen einen PI und ein IMiD. 29% der Patienten in der Studie sprachen auf die Therapie an (ORR). Bei einer medianen Dauer des Ansprechens von 7,6 Monaten, betrug das mPFS 3,7 Monate und das mOS 18,6 Monate (⁵⁶Usmani, et al., 2016;⁵⁷Lonial, et al., 2016). Lediglich das kürzlich in den USA zugelassene Selinexor wurde an Patienten untersucht, die eine dreifache Resistenz aufwiesen (gegen Anti-CD38-Antikörper, PIs und IMiDs). Im Rahmen einer Phase 2 Studie erhielten dreifach refraktäre Myelom-Patienten, die mit Bortezomib, Carfilzomib, Lenalidomid, Pomalidomid, Daratumumab und einem Alkylans vorbehandelt waren, Selinexor plus Dexamethason (⁵⁴Chari, et al., 2019). Diese Behandlung führte zu einem Ansprechen bei einem Viertel der Patienten (ORR von 26%). Das mediane PFS lag bei 3,7 Monaten und das mediane Gesamtüberleben bei 8,6 Monaten. Insgesamt brachen 18% der Patienten die Behandlung wegen eines unerwünschten Ereignisses ab.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Belantamab-Mafodotin

Diese Daten verdeutlichen den hohen medizinischen Bedarf an Medikamenten mit neuen Wirkmechanismen für die Gruppe der stark vorbehandelten und vielfach refraktären Myelom Patienten. 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 getragen werden und deren Toxizitäten sich schon über einen langen Zeitraum akkumulierten. Idealerweise handelt es sich hierbei um Monotherapien.

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 Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. (⁵⁸GSK, 2020).

Belantamab-Mafodotin ist der weltweit erste zugelassene humane monoklonale Antikörper für die Behandlung des Multiplen Myeloms, der spezifisch gegen das Oberflächenprotein BCMA gerichtet ist. BCMA ist ein ubiquitär vorhandener Rezeptor auf reifen B-Zellen und Myelomzellen (⁵⁹Tai, et al., 2015;⁶⁰Cho, et al., 2018). Hingegen wird BCMA auf naiven und Memory B-Zellen, CD34+ hämatopoetischen Stammzellen und anderen Gewebszellen nicht

exprimiert (⁶⁰Cho, et al., 2018;⁶¹Sanchez, et al., 2012). 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.

Die kornealen Nebenwirkungen von MMAF sind bekannt, im Rahmen der Entwicklung von Belantamab-Mafodotin wurde MMAF gezielt als zusätzlich angebundenes Toxin ausgewählt, da dieses, im Gegensatz zu anderen Optionen, keine peripheren Neuropathien auslöst (⁶²Donaghy, 2016;⁶³Eaton, et al., 2015).

Die Zulassung von Belantamab-Mafodotin in der Monotherapie beruht auf der offenen einarmigen Studie DREAMM-2 (Phase II) (⁵⁵Lonial, et al., 2020), in der stark vorbehandelte Patienten untersucht wurden. Die Studienteilnehmer hatten im Median 7 Vortherapien durchlaufen. Unter den Vortherapien waren bei allen Patienten Lenalidomid, Daratumumab und mindestens ein Proteasom-Inhibitor, häufig auch neuere Substanzen wie Carfilzomib und Pomalidomid und in 3% der Fälle Isatuximab. Alle Patienten waren dreifach refraktär (gegen PI, IMiD und anti-CD38 mAK). Insgesamt sprachen knapp ein Drittel der Patienten (ORR 32%) auf die Behandlung an. Das mediane Gesamtüberleben betrug 13,7 Monate, wobei die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten in nahezu allen Kategorien unverändert blieb. Die häufigste Nebenwirkung von Belantamab-Mafodotin waren vorübergehende korneale Befunde, die symptomlos aber auch symptombehaftet verliefen. Die von den Patienten berichteten Symptome wie z.B. „verschwommenes Sehen, trockenes Auge oder Verschlechterung des Visus erwiesen sich nach Beendigung der Therapie bei nahezu allen Patienten als reversibel. Bei den dargestellten Prozentualwerten der Patienten in den verschiedenen Datenschnitten ist zu berücksichtigen, dass die Patienten, bei denen noch keine Normalisierung eingetreten ist, entweder zum Datenschnitt noch therapiert wurden, der Befund erst kürzlich eingetreten war oder die Patienten aus verschiedenen Gründen für die Nachbeobachtung nicht (mehr) zur Verfügung standen.

Der beobachtete zeitliche Verlauf der Rückbildung der kornealen Nebenwirkungen in der DREAMM-2 Studie ist konsistent mit der Kinetik des Ersatzes von Stammzellen in der Kornea, wie sie in Studien bei Hornhautverätzungen und nach durchgreifenden Hornhauttransplantationen beobachtet wird. Die Epithelzellen benötigen hier für die Besiedelung und Normalisierung des Epithels bis zu 14 Tage (⁶⁴Eghrari, et al., 2015;⁶⁵Cenedella, et al., 1990;⁶⁶Wagoner, 1997;⁶⁷Guthoff, et al., 2010;⁶⁸Borderie, et al., 2006;⁶⁹Sharma, et al., 1989).

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 wurde auf die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch Instituts (RKI) zurückgegriffen. Die Prognose der geschlechtsspezifischen Inzidenz für das Jahr 2020 stammt aus der von der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) und dem ZfKD herausgegebenen 12. Ausgabe von „Krebs in Deutschland“, die alle zwei Jahre erscheint. ZfKD und GEKID werten anonymisierte Daten der epidemiologischen Landeskrebsregister länderübergreifend für Deutschland aus. Da die Datenbank des ZfKD laufend aktualisiert wird, können geringfügige Unterschiede zwischen Datenbank und Publikation bestehen (⁴RKI, et al., 2020).

Es wird davon ausgegangen, dass mindestens 90% der Krebserkrankungen tatsächlich durch die Landeskrebsregister erfasst werden. Für das Jahr 2016 gehen die Autoren von 492.090 Neuerkrankungen und 229.827 Sterbefällen aus (⁴RKI, et al., 2020).

Auf die Diagnosegruppe ICD-10 C90 entfallen ca. 1,3% der Neuerkrankungen bei Frauen und 1,5% bei Männern, sowie 1,9% der Sterbefälle bei Frauen und 1,8% bei Männern (⁴RKI, et al., 2020). 2016 lag die Inzidenz bei 6912 Fällen (3004 Frauen, 3908 Männer; Tabelle 3-1). Die 5-Jahresprävalenz wird auf 22.357 (9.777 Frauen, 12.580 Männer), die 10-Jahresprävalenz auf 32.929 (14.602 Frauen, 18.327 Männer; Tabelle 3-2) geschätzt. Hierbei muss erwähnt werden, dass das multiple Myelom in der Datenbank des ZfKD unter der ICD-10 Diagnosegruppe C90 („Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen“) geführt wird und so neben dem multiplen Myelom (C90.0) auch noch die Indikationen Plasmazellenleukämie (C90.1), das Extramedulläre Plasmozytom (C90.2) und das Solitäre Plasmozytom (C90.3) enthalten sind. Innerhalb der Diagnosegruppe stellt das multiple Myelom mit ca. 97,3% den überwiegenden Anteil dar (⁷⁰Janssen-Cilag GmbH, 2018). Dieser Anteil beruhte auf den Daten der Landeskrebsregister Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Saarland und Schleswig-Holstein, die Inzidenzen für die Unterdiagnosegruppen (u.a. C90.0) darstellen.

Tabelle 3-1: geschlechtsspezifische Inzidenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) für die Jahre 2011-2016

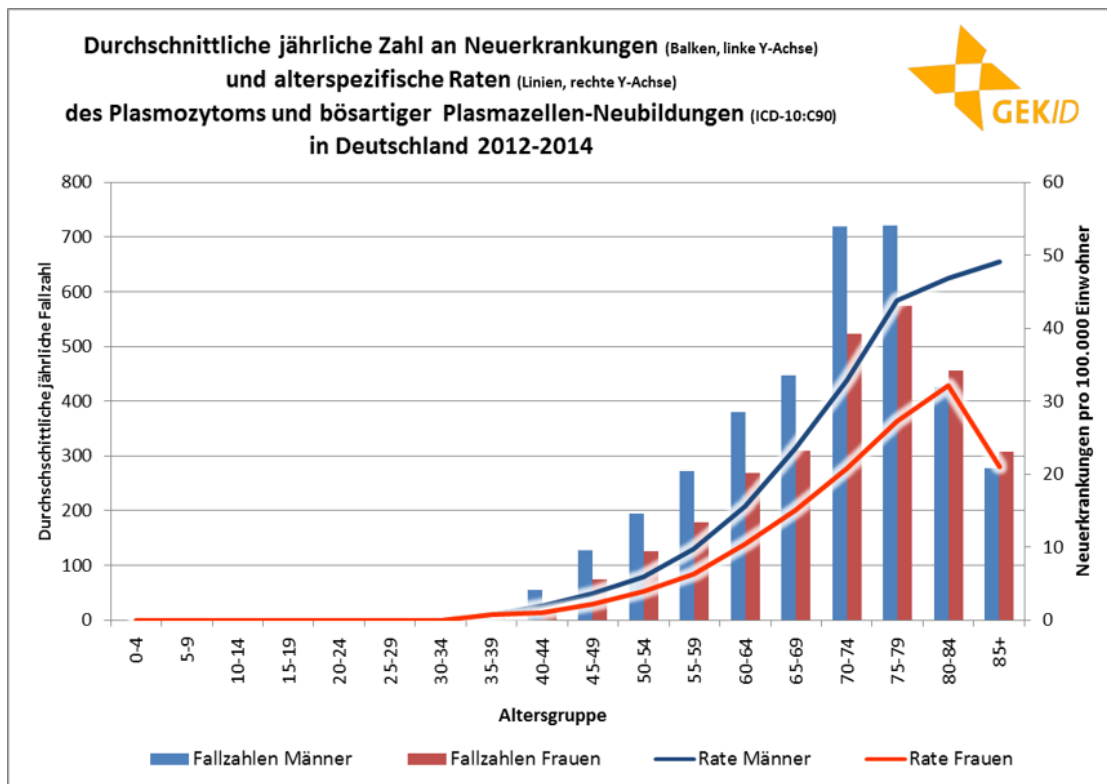
| Jahr | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | Prognose für 2020 |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------------------|
| Frauen | 3.035 | 3.008 | 2.980 | 3.025 | 3.121 | 3.004 | 3.200 |

| | | | | | | | |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Männer | 3.740 | 3.793 | 3.622 | 3.687 | 4.012 | 3.908 | 4.400 |
| Gesamt | 6.775 | 6.801 | 6.602 | 6.712 | 7.133 | 6.912 | 7.600 |
| Davon ICD-10 C90.0 ¹ | 6.592 | 6.617 | 6.424 | 6.531 | 6.940 | 6.725 | 7.395 |
| Quelle: (⁴ RKI, et al., 2020; ⁷¹ RKI, 2020) | | | | | | | |
| ¹ Aus der Diagnosegruppe ICD-10 C90 entfallen ca. 97,3% auf ICD-10 C90.0 | | | | | | | |

Tabelle 3-2: geschlechtsspezifische Prävalenz des Plasmozytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) und des multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) für die Jahre 2011-2016

| Jahr | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 |
|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 5-Jahresprävalenz | | | | | | |
| Frauen | 9.836 | 9.811 | 9.719 | 9.707 | 9.795 | 9.777 |
| Männer | 11.548 | 11.865 | 11.983 | 12.127 | 12.463 | 12.580 |
| Gesamt | 21.384 | 21.676 | 21.702 | 21.834 | 22.258 | 22.357 |
| Davon ICD-10 C90.0 ¹ | 20.807 | 21.091 | 21.116 | 21.244 | 21.657 | 21.753 |
| 10-Jahresprävalenz | | | | | | |
| Frauen | 13.725 | 13.987 | 14.174 | 14.374 | 14.537 | 14.602 |
| Männer | 15.601 | 16.393 | 16.788 | 17.197 | 17.852 | 18.327 |
| Gesamt | 29.326 | 30.380 | 30.962 | 31.571 | 32.389 | 32.929 |
| Davon ICD-10 C90.0 ¹ | 28.534 | 29.560 | 30.126 | 30.719 | 31.514 | 32.040 |
| Quelle: (⁷² RKI, 2020) | | | | | | |
| ¹ Aus der Diagnosegruppe ICD-10 C90 entfallen ca. 97,3% auf ICD-10 C90.0 | | | | | | |

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. Die höchste Zahl an Erkrankungsfällen tritt dabei in der Altersgruppe 70-79 Jahre auf, wobei die Erkrankungsrate bezogen auf die Bevölkerung bei Frauen in der Altersgruppe 80-84 Jahre und bei Männern über 85 Jahre am größten ist (Abbildung 3-1)



Die

Abbildung 3-1: Altersspezifische Erkrankungszahlen und altersspezifische Erkrankungsraten der Diagnosegruppe ICD-10 C90 in Deutschland (³⁷DGHO, 2018)

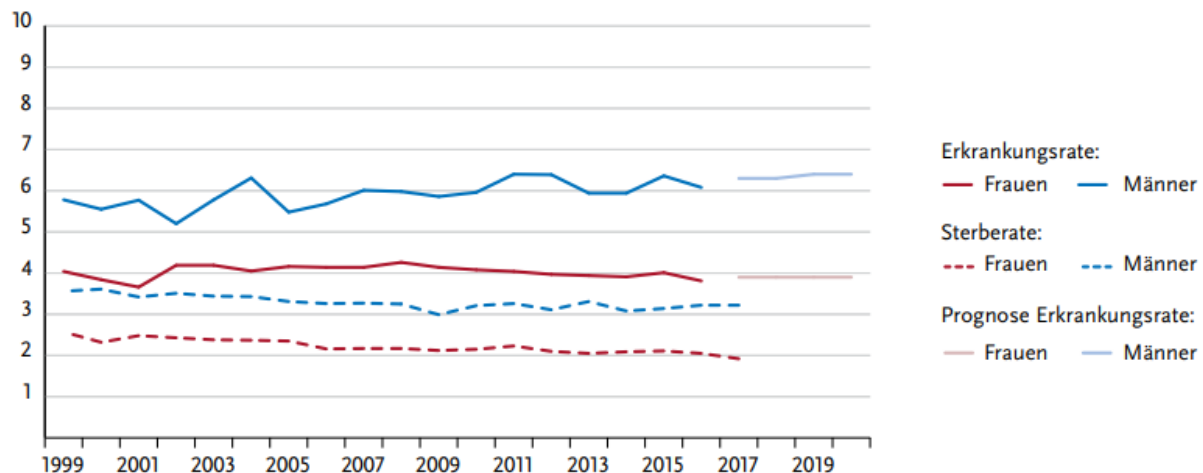


Abbildung 3-2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C90, Deutschland 1999-2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020, je 100.000 (alter Europastandard)^{(4)RKI, et al., 2020).}

Für beide Geschlechter zeigt sich, dass die altersstandardisierten Erkrankungsraten über die letzten Jahre relativ konstant sind, während die Sterberaten etwas rückläufig sind (Abbildung 3-2). Die Krankheitsprognose ist mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 49% bei Frauen und Männern trotz einer Vielzahl neuer Therapiealternativen aber immer noch eher ungünstig (^{(4)RKI, et al., 2020).}

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 (^{(37)DGHO, 2018).} Das RKI prognostiziert für das Jahr 2020 7.600 Neuerkrankungen und bis zum Jahr 2040 rechnet die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) allein auf Grund der Verschiebung der Altersstruktur mit etwa 8.500 Neuerkrankungen (^{(4)RKI, et al., 2020;}^{(37)DGHO, 2018).} Um zu einer Abschätzung über die Prävalenz und Inzidenz der nächsten 5 Jahre zu gelangen, wird die mittlere jährliche Steigerungsrate des Zeitraums 2011-2016 herangezogen und für die Prognose angenommen.

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 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 |
|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 10-Jahresprävalenz Prognose | | | | | | | | | |
| ICD-10 C90 | 33.686 | 34.461 | 35.254 | 36.065 | 36.894 | 37.743 | 38.611 | 39.499 | 40.407 |
| Davon ICD-10 C90.01 | 32.777 | 33.531 | 34.302 | 35.091 | 35.898 | 36.724 | 37.568 | 38.432 | 39.316 |
| Inzidenz Prognose | | | | | | | | | |
| ICD-10 C90 | 6.940 | 6.967 | 6.995 | 7.023 | 7.051 | 7.080 | 7.108 | 7.136 | 7.165 |
| Davon ICD-10 C90.0 ¹ | 6.752 | 6.779 | 6.806 | 6.834 | 6.861 | 6.888 | 6.916 | 6.944 | 6.971 |
| Berechnung: | | | | | | | | | |
| Jährliche Steigerungsrate Prävalenz (2011-2016) = $(\text{Prävalenz 2016}/\text{Prävalenz 2011})^{(1/5)} - 1 = (32929/29326)^{(1/5)} - 1 = 0,023 = 2,3\%$ | | | | | | | | | |
| Jährliche Steigerungsrate Inzidenz (2011-2016) = $(\text{Inzidenz 2016}/\text{Inzidenz 2011})^{(1/5)} - 1 = (6912/6775)^{(1/5)} - 1 = 0,0040 = 0,4\%$ | | | | | | | | | |
| ¹ Aus der Diagnosegruppe ICD-10 C90 entfallen ca. 97,3% auf ICD-10 C90.0 | | | | | | | | | |

Die jährliche Steigerungsrate der 10-Jahresprävalenz liegt zwischen 2011 und 2016 im Mittel bei 2,3%. Ausgehend vom letzten berichteten Wert 2016 liegt damit die für 2020 ermittelte Prävalenz bei 36.065 Fällen. Bei der Inzidenz betrug die mittlere jährliche Steigerungsrate 0,4%. Für das Jahr 2020 ergeben sich somit 7.023 neuerkrankte Patienten. Diese Annahme liegt etwas unterhalb der Prognose des RKI von 7.600 Neuerkrankungen.

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 | 210 - 646 | 184 - 567 |

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.

Die Zielpopulation von Belantamab-Mafodotin umfasst erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem anti-CD38-Antikörper ist und die während der letzten Therapie ein Fortschreiten der Erkrankung erlitten haben. Da für diese Zielpopulation keine Datenquelle vorliegt, wird im Folgenden eine Abschätzung versucht (⁷³GSK, 2020).

1. Basis ist Prävalenzschätzung 2020 für ICD-10 C90.0
2. Schätzung der therapiebedürftigen MM Patienten
3. Schätzung der Patienten die mindestens 4 Vortherapien und Refraktärität gegenüber PI, IMiD und CD-38

4. Anteil der GKV-Versicherten

1. Basis der Schätzung ist die prognostizierte 10-Jahresprävalenz für das Jahr 2020 für die Diagnosegruppe ICD-10 C90 von 36.065 Patienten. Bei dieser Zahl handelt es sich um eine Schätzung, für die die mittlere Steigerungsrate der Prävalenz der Jahre 2011-2016 von 2,3% auf die letzte verfügbare Prävalenz von 2016 übertragen wurde (Tabelle 3). Von diesen 36.065 Patienten sind ca. 97,3% dem Multiplen Myelom zuzuordnen, was einer Zahl von 35.091 entspricht.

2. Patienten mit einem SMM (smoldering multiple myeloma) sind nicht oder noch nicht therapiebedürftig und damit nicht Teil der Zielpopulation. Jüngste Daten aus Schweden und den USA deuten auf einen Anteil von ungefähr 14% SMM Patienten bei Diagnosestellung hin (⁷⁴Ravindran, et al., 2016; ⁷⁵Kristinsson, et al., 2013). Ravindran et al. beziffern den Anteil an Patienten mit SMM an allen MM Neuerkrankungen mit 13,7%. Grundlage für ihre Analyse waren 86.327 MM 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 (⁷⁴Ravindran, et al., 2016). Die Schätzung aus Schweden basiert auf Daten des Swedish Myeloma Registry, in dem alle neuerkrankten MM Patienten in Schweden erfasst werden. Zwischen 2008 und 2011 wurden 2.494 Patienten neu diagnostiziert, von denen 14,4% ein SMM hatten (⁷⁵Kristinsson, et al., 2013). Eine Analyse von Kyle und Kollegen bezog alle zwischen 1970 und 1995 diagnostizierten MM Patienten der Mayo Clinic ein und fand einen Anteil von 8% SMM Patienten (⁷⁶Kyle, et al., 2007). Deshalb wird die Spanne der SMM Patienten mit 8% - 14,4% verwendet und von der in Schritt 1 identifizierten Patientenzahl abgezogen.

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. Der Unsicherheit der Schätzung wird mit der Spanne von 8% - 14,4% Rechnung getragen.

Es ergeben sich nach Abzug der SMM Patienten somit 30.038 – 32.284 Patienten mit behandlungsbedürftigem Multiplen Myelom.

3. Um den Anteil der Patienten abzuschätzen, die mindestens vier Therapielinien erhalten haben wird auf Daten aus der Versorgungsrealität zurückgegriffen. In ihrer Querschnittsstudie untersuchten Raab et al. den Umgang mit 7.635 MM Patienten in Europa. In Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Schweiz und UK wurden behandelnde Ärzte eingeschlossen, die mindestens 3 Jahre klinische Erfahrung, mindestens 10 MM Patienten pro Monat behandeln und die Verantwortung für den Behandlungsbeginn der eingeschlossenen Patienten hatten. Die Daten der Querschnittsstudie zeigen, dass fast alle (95%) der symptomatischen MM Patienten mindestens eine Therapie bekamen, 61% erhielten mindestens 2 Therapielinien, 38% der Patienten 3 oder mehr, 15% der Patienten mindestens 4 und nur 1% der Patienten erhält mindestens 5 Therapielinien. Von den 7.635 Patienten befanden sich zum

Befragungszeitpunkt 3.559 Patienten in Behandlung. 48% in Erstlinien- 26% in Zweitlinien- 18% in Drittlinien- 8% in Viertlinien- und 2% in Fünftlinientherapie (oder nachfolgender Therapielinie) (⁷⁷Raab, et al., 2016).

Diese Daten werden von einem von Kantar Health durchgeführten Survey gestützt, in dem behandelnde Onkologen aus Deutschland, Österreich, Italien, Frankreich, Spanien und UK zu ihren Patienten befragt wurden. Im Survey eingeschlossen sind 98 Ärzte die zusammen mehr als 5.000 MM Patienten pro Monat behandeln. Die Daten beruhen auf der jüngsten Befragung im September 2019. Für die vergangenen Berichtsjahre liegt der Anteil der Patienten in Erst-, Zweit-, Dritt-, Viert- und Fünftlinientherapie bei 56%, 28%, 12%, 3% und 0,7% (⁷⁸CancerMPact, 2020).

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 anti-CD-38-Antikörper erfüllt ist. Da es dazu keine genauen Daten gibt, werden alle Patienten in der fünften Therapielinie der Zielpopulation hinzugerechnet. Dies entspricht einem konservativen Vorgehen und der Anteil der Zielpopulation wird somit wahrscheinlich unterschätzt, da, wie beschrieben es durchaus sein kann, dass eine nicht abschätzbare Zahl von Patienten auch schon nach der Drittlinientherapie mit vier Therapien behandelt worden sind.

Nimmt man die in der Literatur identifizierte Spanne von 0,7% - 2% als Anteil der Patienten an, die eine Fünftlinientherapie erhalten, so ergibt sich eine Zielpopulation von 210 - 646 Patienten, die für die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin in Frage kommen.

4. Im Jahr 2019 waren 73.053.000 Menschen in Deutschland Mitglied der Gesetzlichen Krankenversicherung. Beim aktuellen Bevölkerungsstand (31.12.2019) in Deutschland von 83.166.711 Menschen entspricht das einem Anteil von 87,8%. Es ergibt sich somit eine Zielpopulation von 184 - 567 Patienten (⁷⁹Destatis, 2020;⁸⁰BMG, 2020).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: 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 mit multiplem Myelom, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem CD38-Antikörper ist und die während der letzten Therapie ein Fortschreiten der Erkrankung erlitten haben | beträchtlich | 184 - 567 |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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. 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.

Für die Beschreibung der Erkrankung und der Charakteristika der Zielpopulation und den therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung wurde auf die internationalen Leitlinien sowie entsprechende Fachliteratur zurückgegriffen.

Für epidemiologische Daten zum multiplen Myelom wurde auf Daten des Krebsregisters des RKI und auf die RKI Publikation Krebs in Deutschland zurückgegriffen (⁴RKI, et al., 2020;⁷¹RKI, 2020;⁷²RKI, 2020).

Der Anteil der Patienten mit Smoldering MM wurde aus verschiedenen wissenschaftlichen Publikationen geschätzt (⁷⁴Ravindran, et al., 2016;⁷⁵Kristinsson, et al., 2013;⁷⁶Kyle, et al., 2007).

Für die Herleitung des Anteils an Patienten, die sich in Fünfstufigtherapie oder später befinden wurde auf eine Publikation von Raab et al. sowie auf Ergebnisse eines Surveys von Kantar Health zurückgegriffen (⁷⁷Raab, et al., 2016;⁷⁸CancerMPact, 2020).

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; Odtermann H; Fischer N. Klinik. In: München T, et al., editors. Multiples Myelom: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge: W. Zuckschwerdt Verlag; 2017.

2. Schmidmaier R; Bassermann F; Lamerz R. Klinisch relevante Grundzüge zur Pathogenese. In: München T, et al., editors. Multiples Myelom: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge: W. Zuckschwerdt Verlag; 2017.

3. Lamerz R. Epidemiologie. In: München T, et al., editors. Multiples Myelom: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge: W. Zuckschwerdt Verlag; 2017.

4. RKI, Robert-Koch-Institut; GEKID, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2015/2016 2020 18.08.2020. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?_blob=publicationFile.

5. Mai EK; Haas E-M; Lücke S; Löprrich M; Kunz C; Pritsch M, et al. A systematic classification of death causes in multiple myeloma. *Blood cancer journal*. 2018; 8(3): 1-5.
6. Noonan K; Borrello I. The immune microenvironment of myeloma. *Cancer Microenvironment*. 2011; 4(3): 313-23.
7. Morgan GJ; Walker BA; Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nature Reviews Cancer*. 2012; 12(5): 335-48.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Horny HP; Sotlar K. Formenkreis der Plasmazellneoplasien. In: München T, et al., editors. *Multipl. Myelom: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*: W. Zuckschwerdt Verlag; 2017.
12. 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.
13. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. 2013; 88(3): 225-35.
14. 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.
15. Dietzfelbinger H; Straka C. Geschichte des multiplen Myeloms. In: München T, et al., editors. *Multipl. Myelom: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*: W. Zuckschwerdt Verlag; 2017.

16. 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.
17. 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*. 2008; 111(5): 2516-20.
18. 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*. 2011; 118(17): 4519-29.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Bonello F; Mina R; Boccadoro M; Gay F. Therapeutic monoclonal antibodies and antibody products: current practices and development in multiple myeloma. *Cancers*. 2020; 12(1): 15.
26. Nooka AK; Lonial S. Novel combination treatments in multiple myeloma. 2016.

27. 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.
28. Larocca A; Mina R; Gay F; Bringhen S; Boccadoro M. Emerging drugs and combinations to treat multiple myeloma. *Oncotarget*. 2017; 8(36): 60656.
29. Yong K; Delforge M; Driessen C; Fink L; Flinois A; Gonzalez-McQuire S, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *J British journal of haematology*. 2016; 175(2): 252-64.
30. Sonneveld P; Broijl A. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2016; 101(4): 396-406.
31. Usmani SZ; Weiss BM; Plesner T; Bahlis NJ; Belch A; Lonial S, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016; 128(1): 37-44.
32. 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.
33. Mikhael J. Treatment Options for Triple-class Refractory Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2020; 20(1): 1-7.
34. 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.
35. Cornell RF; Gandhi UH; Lakshman A; Gahvari Z; Jagosky MH; McGehee E, et al. Subsequent treatment outcomes of multiple myeloma refractory to CD38-monoclonal antibody therapy. *Blood*. 2018; 132(Supplement 1): 2015-.
36. 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. *J Leukemia*. 2019; 33(9): 2266-75.

37. DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Multiples Myelom - Leitlinie (onkopedia leitlinien) 2018 28.07.2020. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
38. 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.
39. Fakhri B; Vij R. Clonal evolution in multiple myeloma. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. 2016; 16: S130-S4.
40. 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.
41. Kumar SK; 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.
42. Harousseau JL; Attal M. How I treat first relapse of myeloma. Blood. 2017; 130(8): 963-73.
43. 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.
44. Laubach J; Richardson P; Anderson K. Multiple Myeloma. Annual Review of Medicine. 2011; 62(1): 249-64.
45. 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.
46. Jakubowiak A, editor Management strategies for relapsed/refractory multiple myeloma: current clinical perspectives. Seminars in hematology; 2012: Elsevier.

47. Durie B. Multiple Myeloma, Cancer of the Bone Marrow: Concise Review of the Disease and Treatment Options. 2018 Edition. International Myeloma Foundation, North Hollywood, CA. 2018.
48. Goldschmidt H; Raab M-S; Neben K; Weisel K; Schmidt-Wolf I. Strategien beim rezidivierten/refraktären multiplen Myelom. *Der Onkologe*. 2014; 20(3): 250-6.
49. Cook G; Campbell J. Immune regulation in multiple myeloma: the host–tumour conflict. *Blood reviews*. 1999; 13(3): 151-62.
50. 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.
51. Chim C; Kumar SK; Orlowski R; Cook G; Richardson P; Gertz M, et al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. *J Leukemia*. 2018; 32(2): 252-62.
52. San Miguel J; Weisel K; Moreau P; Lacy M; Song K; Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2013; 14(11): 1055-66.
53. Hájek R; Masszi T; Petrucci M; Palumbo A; Rosinol L; Nagler A, et al. A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS). *Leukemia*. 2017; 31(1): 107-14.
54. Chari A; Vogl DT; Gavriatopoulou M; Nooka AK; Yee AJ; Huff CA, et al. Oral selinexor–dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. *J New England Journal of Medicine*. 2019; 381(8): 727-38.
55. 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.
56. 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.

57. 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.

58. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation B LENREP 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2020 31.08.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023119>.

59. Tai Y-T; Anderson KC. Targeting B-cell maturation antigen in multiple myeloma. *J Immunotherapy*. 2015; 7(11): 1187-99.

60. Cho S-F; Anderson KC; Tai Y-T. Targeting B cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: potential uses of BCMA-based immunotherapy. *J Frontiers in immunology*. 2018; 9: 1821.

61. Sanchez E; Li M; Kitto A; Li J; Wang CS; Kirk DT, et al. Serum B-cell maturation antigen is elevated in multiple myeloma and correlates with disease status and survival. *British journal of haematology*. 2012; 158(6): 727-38.

62. Donaghy H, editor *Effects of antibody, drug and linker on the preclinical and clinical toxicities of antibody-drug conjugates*. MAbs; 2016: Taylor & Francis.

63. Eaton JS; Miller PE; Mannis MJ; Murphy CJ. Ocular adverse events associated with antibody–drug conjugates in human clinical trials. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2015; 31(10): 589-604.

64. Eghrari AO; Riazuddin SA; Gottsch JD. Overview of the cornea: structure, function, and development. *Progress in molecular biology and translational science*. 134: Elsevier; 2015. p. 7-23.

65. Cenedella RJ; Fleschner CR. Kinetics of corneal epithelium turnover in vivo. Studies of lovastatin. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1990; 31(10): 1957-62.

66. Wagoner MD. Chemical injuries of the eye: current concepts in pathophysiology and therapy. *Survey of ophthalmology*. 1997; 41(4): 275-313.

67. Guthoff T; Tietze B; Meinhardt B; Becher J; Guthoff R. Cytosine-arabinside-induced keratopathy: a model of corneal proliferation kinetics. *Ophthalmologica*. 2010; 224(5): 308-11.

68. Borderie VM; Touzeau O; Bourcier T; Allouch C; Laroche L. Graft reepithelialization after penetrating keratoplasty using organ-cultured donor tissue. *Ophthalmology*. 2006; 113(12): 2181-6.

69. Sharma A; Coles WH. Kinetics of corneal epithelial maintenance and graft loss. A population balance model. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1989; 30(9): 1962-71.

70. Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Daratumumab (Darzalex[®]) Janssen-Cilag GmbH Modul 3 A 2018 18.08.2020. Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/402/#dossier>.

71. RKI, Robert-Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (Inzidenz) 2020 14.07.2020. Available from: www.krebsdaten.de/abfrage.

72. RKI, Robert-Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (Prävalenz) 2020 13.07.2020. Available from: www.krebsdaten.de/abfrage.

73. GSK, GlaxoSmithKline. Berechnung Zielpopulation und 5-Jahresprognose. 2020 14.08.2020.

74. 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.

75. Kristinsson SY; Holmberg E; Blimark C. Treatment for high-risk smoldering myeloma. 2013.

76. 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.

77. 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.

78. CancerMPact. Multiple Myeloma - Germany (Drug Therapy) 2020 17.07.2020. Available from: www.cancermpact.com.

79. Destatis, Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit 2020 18.08.2020. Available from: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2019.html;jsessionid=FF43249E65D49FF93A93E3C52AFBD21E.internet8732?view=main\[Print\]](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2019.html;jsessionid=FF43249E65D49FF93A93E3C52AFBD21E.internet8732?view=main[Print]).

80. BMG, Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - 2020 28.07.2020. Available from: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/GKV/KF2_020Bund_Maerz_2020.pdf.

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 3-13 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 3-13 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: 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 Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. | In Zyklen einmalige Gabe im Abstand von jeweils 3 Wochen | Gemäß Fachinformation ^a | 1 |
| | | | 17 Behandlungen | |
| | | | Durchschnittliche Anzahl an Behandlungen ^b Im Mittel: 4,4 | 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 Fachinformation: Bei einem, gemäß Fachinformation, 3-wöchigem Abstand der Behandlungszyklen ergeben sich rein rechnerisch 17 Behandlungszyklen pro Patient pro Jahr. Gemäß der Fachinformation sollte die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin bis zum erneuten Progress der Erkrankung bzw. nicht mehr tolerierbarer Toxizität durchgeführt werden. Die rechnerisch ermittelte Behandlungsdauer gemäß Fachinformation stellt sowohl im Studenumfeld 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 (13 Monate Update), im Mittel beobachteten Anzahl an Behandlungen.</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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 Fachinformation von Blenrep (¹GSK, 2020). 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 Fachinformation 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 (nach dem 13 Monate Update) jedoch, dass die Patienten im Mittel über 4,4 Zyklen behandelt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-6). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: 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 Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. | In Zyklen Einmalige Gabe im Abstand von jeweils 3 Wochen | Gemäß Fachinformation ^a 17 Behandlungen |
| | | | Durchschnittliche Anzahl an Behandlungen ^b Im Mittel: 4,4 |
| 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 Fachinformation: Bei einem, gemäß Fachinformation, 3-wöchigem Abstand der Behandlungszyklen ergeben sich rein rechnerisch 17 Behandlungszyklen pro Patient pro Jahr. Gemäß der Fachinformation sollte die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin bis zum erneuten Progress der Erkrankung bzw. nicht mehr tolerierbarer Toxizität durchgeführt werden. Die rechnerisch ermittelte Behandlungsdauer gemäß Fachinformation 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 (13 Monate Update), im Mittel beobachteten Anzahl an Behandlungen.</p> | | | |

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage 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 Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. | fiktiv:17 | 2,5 mg/kg KG = 192,5 mg pro Gabe ^a = 3272,5 mg pro Jahr | 365 DDD á 8,97 mg ^b |
| | | Erwarteter (Mittelwert): 4,4 | 2,5 mg/kg KG = 192,5 mg pro Gabe ^a = 770 mg pro Jahr | 365 DDD á 2,11 mg ^b |
| a: Unter Zugrundelegung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77 kg (² DESTATIS, 2017) | | | | |
| b: Aufgerundet auf die 2. Dezimalstelle. | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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 Fachinformation von Belantamab-Mafodotin entnommen (¹GSK, 2020). 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 L01XC39) festgelegt, sodass diese hier anhand des in der Fachinformation von Blenrep vorgeschriebenen Dosierungsschemas berechnet wird (¹GSK, 2020).

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 kg ausgewiesen wird (²DESTATIS, 2017). 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 70kg Körpergewicht mögen für die DDD Festlegung relevant sein, für die Berechnung des Durchschnittsverbrauches würde diese Angabe zu einer realitätsfernen Unterschätzung führen. Je Gabe wird Belantamab-Mafodotin mit 2,5 mg/kg KG dosiert, sodass die Wirkstoffmenge je Dosis für einen Standardpatienten 192,5 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 8,97 mg pro Jahr dar ($192,5 \text{ mg je Gabe} \times 17 \text{ Behandlungstage} / 365 \text{ Tage im Jahr} = 8,97 \text{ mg/Tag}$)

Belantamab-Mafodotin ist in einer Packungsgröße verfügbar: Blenrep 100 mg, N1, eine Durchstechflasche (¹GSK, 2020).

Bei Zugrundelegung der somit benötigten 2 Packung Blenrep á 100 mg, N1, ergibt sich bei fiktiv 17 abgeschlossen Behandlungszyklen ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 34 Durchstechflaschen. Rein rechnerisch, aber realitätsfern, könnte die für ein Jahr berechnete Wirkstoffmenge von 3272,5 mg aus 33 Durchstechflaschen ($3272,5 \text{ mg} / 100 \text{ mg} = 32,7$ Durchstechflaschen) entnommen werden.

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

Geben Sie in Tabelle 3-9 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 3-9: 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) | 8.558,80 € | 8.068,82 € [488,21 € 1,77 €] |
| Für Belantamab-Mafodotin wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt | | |

a: Angabe entspricht AVP mit 19% MwSt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Belantamab-Mafodotin ist in einer Packungsgrößen im Markt verfügbar: Blenrep 100 mg, N1, 1 Stück, (¹GSK, 2020).

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) für Blenrep 100 mg, N1 beträgt 8.558,80 € (Lauer-Fischer GmbH, 2020). 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 1,77 € (Stand: 05/2016) sowie der Herstellerrabatt in Höhe von 7% des Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU). Der ApU für Blenrep 100 mg, beträgt 6974,48 € sodass sich ein Herstellerrabatt von 7% in Höhe von 488,21 € ergibt. Insgesamt sind somit 1,77 € Apothekenrabatt und 488,21 € Herstellerrabatt

von dem AVP von 8558,80 € abziehen, sodass sich ein Netto-AVP von 8.068,82 € errechnet.

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 3-10 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 3-10: 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 Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. | EBM 13491 Grundpauschale ab 6.-59 Lebensjahr ... | 1x / Quartal = 0,24/Zyklus | 4 |
| | | oder EBM 13492 Grundpauschale ab 60. Lebensjahrder Hämato- /Onkologische Gebührenordnungspositionen | 1x / Quartal = 0,24/Zyklus) | |
| | | 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-Ver- einbarung“ | 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 monoklonalen Antikörpern (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 Gebührenordnungspositionen 06210 bis 06212 | 1x / Quartal = 0,24/Zyklus | 4 |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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 (³KBV, 2020). 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) (⁴GKV-SV, et al., 2020). Die darin geltenden Vereinbarungen wurden vom GKV-Spitzenverband und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) am 1. Juli 2009 getroffen und zuletzt am 03.04.2020 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 jedoch 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 Fachinformation ableiten lassen (¹GSK, 2020). Die entstehenden zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Jahr, basieren auf einer fiktiv angenommen Therapiedauer von 17 Zyklen à 21 Tagen (siehe Angaben Abschnitt 3.2.1). Grundpauschalen, die nur pro Behandlungsfall abzurechnen sind, könnten fiktiv 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 Gebührenordnungspositionen 13490 bis 13492 für die hämato-/onkologisch-internistische

Grundversorgung) einmal im Behandlungsfall abgerechnet werden, dies aber nur „in Behandlungsfällen, in denen ausschließlich die Gebührenordnungspositionen 01444, 01450, 01451, 01640 bis 01642, **13490 bis 13492**, 13496 bis 13498 und/oder 32001 berechnet werden.

Der Zuschlag **13496** als Zuschlag zu der Gebührenordnungsposition **13494** ist ebenfalls nur einmal im Behandlungsfall abrechenbar und „wird durch die zuständige Kassenärztliche Vereinigung 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 Gebührenordnungspositionen 01511 oder 01512 berechnungsfähig. Bei einer, laut Fachinformation, 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 Fachinformation 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 Gebührenordnungspositionen 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 Gebührenordnungsposition 06220 kann zusätzlich noch die Gebührenordnungsposition **06222** zur Veranschlagung kommen. Diese wird durch die zuständige Kassenärztliche Vereinigung zugesetzt.

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

GOP 86510 Behandlung florider Hämoblastosen

Bei der Behandlung des Multiplen Myeloms kann die Gebührenordnungsposition (GOP) 86510 „Behandlung florider Hämoblastosen entsprechend § 1 Abs. 2 d und e gemäß Vereinbarung über die Qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten“ (4GKV-SV, et al., 2020) 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 Tumorthapie-

GOP 86516 Zuschlag zur GOP 86510

Die KV'en, 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 Tumorthapie.

| KV-Bezirk | Vergütung für die Behandlung florider Hämoblastosen | KV-Bezirk | Vergütung für die Behandlung florider Hämoblastosen |
|--|---|---|--|
| Baden-Württemberg (⁵ KV Ba-Wü, 2019) | 43,40€GOP 86510 196,15€GOP 86516 =239,55€ | Nordrhein (⁶ KVNo, 2019) | 51,13€GOP 86510 255,65€GOP 86516 =306,78€ |
| Bayern (⁷ KVB, 2020) | 39,93€GOP 86510 141,27€GOP 86516 =181,20€ | Rheinland-Pfalz | Kein öffentlicher Zugang |
| Berlin (⁸ KV Berlin, 2010) | 39,74€* / 51,99€** GOP 86510 170,11€* / 205€** GOP 86516 =209,85€* / 256,99€** | Saarland (⁹ KV Saarland, 2019) | 51,13€GOP 86510 255,65€GOP 86516 =306,78€ |
| Brandenburg (¹⁰ KVBB, 2020) | 35,08€GOP 86510 150,46€GOP 86516 =185,54€ | Sachsen (¹¹ KV Sachsen, 2018) | 176,90€[§] GOP 96503 |
| Bremen (¹² KVHB, 2017) | 39,92€GOP 86510 185,27€GOP 86516 =225,19€ | Sachsen-Anhalt | Kein öffentlicher Zugang |
| Hamburg (¹³ KVHH, 2012) | 46,02€GOP 86510 A 230,09€GOP 86516 A =276,11 | Schleswig-Holstein (¹⁴ KVSH, 2020) | 49,58€GOP 86510 224,45€GOP 86516 =274,03€ |
| Hessen (¹⁵ KVH, 2020) | 39,69€GOP 86510 167,52€GOP 86516 =207,21€ | Thüringen (¹⁶ KV Thüringen, 2019) | 177,17[§] €GOP 96503 |
| Mecklenburg-Vorpommern | Kein öffentlicher Zugang | Westfalen-Lippe (¹⁷ KVWL, 2018) | 40,02€GOP 86510 168,62€GOP 86516 =208,64€ |
| Niedersachsen (¹⁸ KVN, 2018) | 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.[...](¹⁹GKV-SV, 2020)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-10 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 3-11: 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 ... | 34,50€(314 EBM Punkte) |
| oder EBM 13492 Grundpauschale ab 60. Lebensjahrder Hämato-/ Onkologische Gebührenordnungspositionen | 36,26 €(330 EBM Punkte) |
| EBM 13494 Zuschlag für die hämato- /onkologisch-internistische Grundversorgung | 4,50€(41 EBM Punkte) |
| EBM 13496 Zuschlag zur GOP 13494 | 1,21€(11 EBM Punkte) |
| EBM 13497 Zuschlag zur GOP 13490 bis 13492 | 0,99€(9 EBM Punkte) |
| EBM 13500 Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung | 20,99€(191 EBM Punkte) |
| EBM 01510 Ambulante Betreuung 2h | 48,67€(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 | 12,85€(117 EBM Punkte) 14,94€(136 EBM Punkte) |
| EBM 06220 Zuschlag für die augenärztliche Grundversorgung | 2,31€(21 EBM Punkte) |
| EBM 06222 Zuschlag zur GOP 06220 | 0,66€(6 EBM Punkte) |
| EBM 06227 Zuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 06210 bis 06212 | 0,22€(2 EBM Punkte) |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die für eine Therapie mit Belantamab-Mafodotin vertragsärztlich abrechenbaren Praxisleistungen/ zu erbringenden GKV-Leistungen wurden der Fachinformation von Blenrep in Vereinbarung mit dem aktuellen EBM-Katalog (Einheitlicher Bewertungsmaßstab) und der Hilfstaxe entnommen (³KBV, 2020;¹⁹GKV-SV, 2020).

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 Kassenärztlichen Vereinigungen entnommen.

Belantamab-Mafodotin wird als intravenöse Infusion über mindestens 30 Minuten gegeben (¹GSK, 2020). Bei einer, laut Fachinformation, 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 Fachinformation 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 Fachinformation 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 3-12 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-10 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-11 (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 3-12: 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 | erwachsene Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. | EBM 13491 Grundpauschale ab 6.-59 Lebensjahr ... | 34,50€x 4 = 138€ |
| | | oder EBM 13492 Grundpauschale ab 60. Lebensjahrder Hämato-/Onkologische Gebührenordnungspositionen | 36,26 €x 4 = 145,04€ |
| | | EBM 13494 Zuschlag für die hämato-/onkologisch-internistische Grundversorgung | 4,50€x 4 = 18,0€ |
| | | EBM 13496 Zuschlag zur GOP 13494 | 1,21€x 4 = 4,84€ |
| | | EBM 13497 Zuschlag zur GOP 13490 bis 13492 | 0,99€x 4 = 3,96€ |
| | | EBM 13500 Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung | 20,99€x 4 = 83,96€ |
| | | EBM 01510 Ambulante Betreuung bis zu 2h | 48,67€x 17 = 827,39€ |
| | | GOP 86510 Behandlung florider Hämoblastosen entsprechend § 1 Abs. 2 d und e gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ | Spanne von 34,80€bis 51,13€x 4 = 139,20€ bis 204,52€ |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | GOP 86516 KV individueller Zuschlag zur GOP 86510 | Spanne von 135,93bis 255,65€= 543,72€bis 1022,60€€ |
| | | Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) | 71€x 17 = 1207€ |
| | | EBM 06211 Grundpauschale vom 6. bis 59. Lebensjahr oder EBM 06212 Grundpauschale ab 60. Lebensjahr | 12,85€x4 = 51,40€ 14,94€x 4 = 59,76€ |
| | | EBM 06220 Zuschlag für die augenärztliche Grundversorgung | 2,31€x 4 = 9,24€ |
| | | EBM 06222 Zuschlag zur GOP 06220 | 0,66€x 4 = 2,64€ |
| | | EBM 06227 Zuschlag zu den Gebührenordnungs- positionen 06210 bis 06212 | 0,22€x 4 = 0,88€ |

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-13 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 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) (²⁰GSK, 2020)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe | Arzneimittel-kosten 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 € | Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro |
|--|--|--|---|--|---|
| Belantamab-Mafodotin | erwachsene Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. | Jahrestherapie kosten für 17 fiktive Behandlungszyklen = 274.339,76 | Spanne: 1823,23 – 2178,31 | 1207 | 277.369,99 – 277.725,07 |
| | | Arzneimittel-kosten für 4,4 im Mittel erwartete Behandlungszyklen = 72.619,35 | Spanne: 717,07 – 889,61 | 312,4 | 73.648,82 – 73.821,36 |

Erwartete Behandlungskosten

Bei Zugrundelegung der benötigten 2 Packung Blenrep 100 mg, N1 pro Behandlungszyklus ergibt sich auf Basis der in der DREAMM-2 Studie beobachteten mittleren Anzahl an abgeschlossenen Behandlungszyklen/ Behandlungstagen ein Durchschnittsverbrauch von gerundet 9 (4,4x2) Durchstechflaschen.

Pro Packung 100 mg Belantamab-Mafodotin entstehen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte Kosten in Höhe von 8.068,82 € d.h. 80,69 € €/mg. Bei einer Gabe von 9 Durchstechflaschen Blenrep im Therapieverlauf ergeben sich Arzneimittelkosten in Höhe von 9 x 8.068,82 € = 72.619,35 €

Als zusätzliche GKV-Kosten für ergänzende Leistungen gemäß der Fachinformation von Blenrep entstehen für Belantamab-Mafodotin Kosten in Höhe von 1029,47€ bis 1202,01€ Hierbei ist zugrunde gelegt, dass die abrechenbaren EBM Ziffern pro Behandlungsfall für 2 Quartale anfallen und leistungsbezogene EBM Ziffern und die Hilfstaxe für die Anzahl der tatsächlich zu erwartenden Behandlungszyklen abgerechnet werden.

Daraus errechnen sich GKV-Gesamtkosten „pro Jahr“ pro Patient in Höhe von 73.648,82 € bis 73.821,36 €

Für die gesamte Zielpopulation von Belantamab-Mafodotin ergeben sich somit erwartete Behandlungskosten in Höhe von 13.551.382,44 € bis 41.856.709,76 €

Fiktive Jahrestherapiekosten

Bei Zugrundelegung der benötigten 2 Packung Blenrep 100 mg, N1 pro Behandlungszyklus ergibt sich bei fiktiv 17 abgeschlossen Behandlungszyklen pro Jahr ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 34 Durchstechflaschen. Rein rechnerisch, aber realitätsfern, könnte die für ein Jahr berechnete benötigte Wirkstoffmenge von 3272,5 mg aus 33 Durchstechflaschen (3272,5 mg/100 mg=32,7 Durchstechflaschen) entnommen werden. Dies würde jedoch voraussetzen, dass ohne Verwurf die Therapie durchgeführt würde. Da dies auch realitätsfern ist, wird im weiteren Verlauf von einem fiktiven Verbrauch von 34 Durchstechflaschen gesprochen.

Pro Packung 100 mg Belantamab-Mafodotin entstehen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte Kosten in Höhe von 8.068,82 € d.h. 80,69 €/mg. Bei einer Gabe von 34 Durchstechflaschen Blenrep ergeben sich Jahrestherapiekosten für das Arzneimittel in Höhe von $34 \times 8.068,82 = 274.339,76$ €

Als zusätzliche GKV-Kosten für ergänzende Leistungen gemäß der Fachinformation von Blenrep entstehen für Belantamab-Mafodotin Kosten in Höhe von 3030,23 € bis 3385,31 €

Daraus errechnen sich GKV-Gesamtkosten pro Jahr pro Patient in Höhe von 277.369,99 € bis 277.725,07 €

Für die gesamte Zielpopulation von Belantamab-Mafodotin ergeben sich somit Jahrestherapiekosten in Höhe von 51.036.077,72 € bis 157.470.113,33 €

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

Ausgehend von der in Abschnitt 3.2.3 definierten Prävalenz und Inzidenz des Multiplen Myeloms und der zugrundeliegenden Annahmen zur Abschätzung der Zahl der Patienten die den Kriterien der Zulassungsbeschreibung entsprechen ergibt sich eine GKV-Zielpopulation für Belantamab-Mafodotin im zu bewertenden Anwendungsgebiet von 184-567 Patienten. Von diesen Patienten kommen grundsätzlich alle für eine Therapie mit Belantamab-Mafodotin in Betracht. Aus der MAMMOTH Studie (²¹Gandhi, et al., 2019) wird ersichtlich, dass bei 10% der Patienten die in Vortherapien refraktär gegen IMiDs, PIs und auch einem CD38 mAB waren, und somit in etwa vergleichbar mit der vorgestellten Indikation wären, kein erneuter Therapieversuch initiiert wurde.

Kontraindikationen

Belantamab-Mafodotin ist kontraindiziert bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation von Blenrep aufgeführten Bestandteile. Es liegen keine Zahlen zu möglichen Unverträglichkeiten vor. Aufgrund des Alters der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und der Konstitutionseinschränkungen nach jahrelanger Krankheit und Therapie sind, im Versorgungsalltag, Warnhinweise bezüglich Fertilität und Schwangerschaft als anekdotisch zu betrachten (¹GSK, 2020).

Therapieabbrüche:

Im 13 Monate Update der Zulassungsstudien DREAMM-2 waren bei 9 Patienten (9%) in der zugelassenen Dosierung von 2,5 mg/kg KG nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüchen zu beobachten. Bei 3 dieser 9 Patienten wurden hierfür Nebenwirkungen am Auge (Keratopathie, verschwommenes Sehen, Sehverschlechterung) angegeben. Von Therapieabbrüchen ist auch in der Behandlungsrealität auszugehen.

Therapieunterbrechungen / Dosisreduktionen

Bei 51 Patienten (54%) wurde die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen unterbrochen, hauptsächlich wurden hierfür Keratopathien (45 Patienten) genannt. In einer post-hoc Analyse bei Respondern wurde gezeigt, dass sich diese Therapieunterbrechung bei ca. der Hälfte (16 von 31) über 3 oder mehr Zyklen erstreckte.

Bei 33 Patienten (35%) traten Nebenwirkungen auf, denen mit einer Reduktion der Dosis begegnet wurde. In der Hauptsache war dies wegen Nebenwirkungen am Auge (26 Keratopathie; 2 verschwommenes Sehen) bedingt.

Therapieabbrüche-Therapieunterbrechungen-Dosisreduktionen

Eine Größenordnung für die Auswirkungen auf den Medikamentenverbrauch könnte aus den in der Studiensituation beobachteten Zahlen für den Behandlungsalltag nur vage abgeleitet werden. Therapieabbrüche-Therapieunterbrechungen-Dosisreduktionen gehen deshalb nicht in

die weiteren Berechnungen mit ein, was im Endeffekt zu einer Überschätzung der Ergebnisse führen wird.

Therapiedauer:

Aus den klinischen Daten der DREAMM-2 Studie (13 Monate Update) geht hervor, dass in diesem Erkrankungsstadium, in welchem die Patienten bereits mehrere Rezidive, nach Therapien mit PIs, IMiDs und einem CD38 mAB, erlitten haben, diese im Durchschnitt, mit 4,4 Zyklen behandelt wurden. Bei differenzierter Betrachtung nach Ansprechverhalten zeigt sich, dass selbst Patienten mit partiellem oder besserem Ansprechen (definiert als ORR) im Mittel nur mit 8 Zyklen innerhalb eines Jahres behandelt wurden.

Diese Ergebnisse, dass die Behandlungsdauer in den späteren Therapielinien bei den mehrfach refraktären Patienten weit weniger als ein Jahr beträgt, zeigt sich schon in der gemeinsamen Auswertung der SIRIUS und GEN051 Studie von Daratumumab (²²Usmani, et al., 2016). Obwohl hier mehr als 4/5 der Patienten „nur“ 2-fach refraktär (1 IMiD + 1 PI) waren, betrug die mediane Behandlungsdauer mit der nachfolgenden Daratumumab Monotherapie ebenfalls nur 3,4 Monate.

Aber auch die jüngst publizierten Daten zu Selinexor (²³Chari, et al., 2019) erhärten, dass, bei hier 3-fach refraktären Patienten, die mediane Behandlungszeit mit 9 Wochen weit, weit unter einem Jahr anzusiedeln ist.

In der MAMMOTH Studie bestätigen sich diese klinischen Erkenntnisse auch in der retrospektiven Betrachtung des Behandlungsalltages. Die Dauer der nachfolgenden Behandlung nach Progress auf CD38 mAb lag nur noch:

- bei 2,9 Monaten bei 5-fach refraktären Patienten (2 IMiD + 2 PI + CD38 mAB),
- bei 3,1 Monaten bei 3- oder 4-fach refraktären Patienten (1 oder 2 IMiD + 1 PI + CD38 mAB / 1 IMiD + 1 oder 2 PI + CD38 mAB)
- aber auch nur bei 3,6 Monaten bei 2-fach refraktären Patienten (1 IMiD oder 1 PI + CD38 mAB).

Diese Ergebnisse sind kongruent mit einer früheren Betrachtung des Versorgungsalltags von Myelom Patienten (²⁴Yong, et al., 2016). Der mediane Behandlungszeitraum schon in der dritten Therapielinie (3L) beträgt hier nur noch 6 Monate, in der 4L 5 Monate und in der 5L 4 Monate.

Zusammenfassend ist daraus abzuleiten, dass bei Patienten mit mehrfach refraktärem, rezidivierendem Multiplen Myelom die Erkrankung, auch unter Behandlung, immer schneller fortschreitet und sich zeigt, dass die Therapiedauer jedes krankheitsbezogenen Behandlungsregimes weit weniger als 12 Monate beträgt. Falls möglich und vom Patienten (noch) gewünscht wird dann bereits innerhalb des betrachteten Zeitraums für die Berechnung von Jahrestherapiekosten eine weitere Behandlungsoption initiiert werden.

Die Berechnung von Jahrestherapiekosten, basierend auf arithmetischen Vorgaben, führt zwangsläufig zu einer massiven Überschätzung der real anfallenden Therapiekosten.

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. Ein entsprechender, vorformulierter NUB-Antrag wird für interessierte Krankenhäusern im Internetauftritt der DGHO verfügbar sein.

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 (²⁵Wilke, et al., 2018).

Frühere Studien zu Patientenpräferenzen (²⁶Mühlbacher, et al., 2011;²⁷Mühlbacher, et al., 2008;²⁸Barbee, et al., 2013;²⁹Leleu, et al., 2015) bilden nicht die Entwicklung und den Einsatz neuerer Therapieoptionen der letzten Jahre ab und unterscheiden auch nicht differenziert nach der Patientensicht in fortgeschrittenen Stadien/Therapielinien.

In einer 2019 veröffentlichten kanadischen Studie (³⁰Parsons, 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 geschätzte Zahl der Patienten, „die mit mindestens 4 Therapien vorbehandelt wurden, deren Erkrankung mindestens 3-fach refraktär (PI, IMiD, CD-38 mAB) ist und die während der letzten Therapie ein Fortschreiten der Erkrankung zeigten“ und somit vom Anwendungsgebiet umfasst wären, gibt es derzeit keine explizit zugelassenen Therapieoptionen. Als Behandlungsoptionen stehen eine Vielzahl individuell zusammengestellter Therapieregime zur Verfügung. Zieht man hierzu zusätzlich, erwartete Neueinführungen anderer Substanzklassen in die Kalkulation der potentiellen Patienten für Belantamab-Mafodotin im umschriebenen Indikationsgebiet mit ein, schätzt GSK, dass nicht mehr als ca 1/5 der Patienten mit Belantamab-Mafodotin behandelt werden.

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.

Eine Berechnung, der für die GKV anfallenden Medikations- und Behandlungskosten basierend auf den Kosten eines Therapiezyklus multipliziert mit der beobachteten bzw. abschätzbaren Anzahl an tatsächlich anfallenden Therapiezyklen liefert für die Budgetbetrachtung aller Beteiligten weitaus relevantere und auch mit alternativen Behandlungsoptionen besser vergleichbare Ergebnisse, als ein unentwegtes Festhalten an realitätsfernen Berechnungen von Jahrestherapiekosten, welche auf einer errechneten Anzahl fiktiver Therapiezyklen in einem Zeitraum von 12 Monaten basiert. In der Behandlungsrealität ist eher davon auszugehen, dass innerhalb dieses Zeitraums diese Behandlung schon von einem nächsten Behandlungsversuch abgelöst wird.

Diese Überlegungen gelten nicht nur beim hier vorliegenden mehrfach rezidierten und refraktären Multiplen Myelom, sondern prinzipiell auch bei anderen onkologischen Erkrankungen oder anderen Indikationen, bei denen „chronische“ Behandlungen nicht zu erwarten sind.

Demzufolge sind in den Tabellen „Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus“; „Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr“ und „Tabelle 3-8: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient“ den unreflektierten Hochrechnungen die entsprechenden Angaben gegenübergestellt, welche, gemäß den Studiendaten, im Versorgungsalltag innerhalb von 12 Monaten zu erwarten sind.

Bei einer realistischen Annahme, die sich aus den Erfahrungen der DREAMM-2 Studie ableitet, ist zu erwarten, dass die Behandlung mit Belantamab-Mafodotin bei Patienten, die mit mindestens 4 Therapien schon vorbehandelt wurden im Mittel nicht mehr als 5 Behandlungszyklen im Mindestabstand von 3 Wochen umfasst. Legt man diese Annahme zugrunde zur Berechnung der tatsächlich anfallenden GKV Kosten im 12 Monatszeitraum

reduzieren sich allein die Medikamentenkosten gegenüber den fiktiven Jahrestherapiekosten auf Basis von 17 errechneten Zyklen um mindestens 2/3. Im numerischen Vergleich mit CD38 monoklonalen Antikörperpräparaten, die in weniger schwer vorbehandelten Patienten (3L+) nicht mehr als 4 Monate (laut Studienergebnis 3,4 Monate, 11 Therapiezyklen) verabreicht wurden, bewegen sich die damit tatsächlich entstanden Medikamentenkosten beider Präparate in einer vergleichbaren Größenordnung.

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 Angaben zum Behandlungsmodus und zusätzlich notwendigen Leistungen zulasten der GKV sind der Fachinformation von Belantamab-Mafodotin, der Online-Version des EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (Fassung mit Wirkung vom 01. April 2020), der KV-individuellen Vereinbarungen im Rahmen der Onkologie-Vereinbarung (soweit öffentlich zugänglich) und der Hilfstaxe entnommen. Die Kostenberechnungen bezüglich Packungsverbrauch pro Behandlungszyklus und zu erbringender Leistungen während der Therapie beruhen auf den Angaben aus der Fachinformation. Die Angaben zum Körpergewicht zur Berechnung der Dosierungen (laut Fachinformation 2,5 mg/kg KG) sind im Mikrozensus 2017 angeführt (²DESTATIS, 2017).

Die Angaben zum Versorgungsanteil gründen sich auf unternehmenseigene Schätzungen und den Erfahrungen aus der DREAMM-2 Studie.

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. Fachinformation B LENREP 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2020 31.08.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023119>.

2. DESTATIS, Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017 28.07.2020. Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.

3. KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 3. Quartal 2020 2020 30.07.2020. Available from: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt__Stand_3._Quartal_2020.pdf.

4. GKV-SV, Spitzenverband Bund der Krankenkassen; KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte) 2020 02.06.2020. Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/aerztliche_versorgung/bundesmantelvertrag/anlagen_zum_bundesmantelvertrag/einzelne_anlagen_zum_bmv/bmv_anlage_7_onkologie.jsp.

5. KV Ba-Wü, Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg. Übersicht über die besonders förderungswürdigen Leistungen und die Einzelleistungen im 4. Quartal 2019 (gültig ab 01.10.2019) 2019 04.06.2020. Available from: <https://www.kvbawue.de/praxis/abrechnung-honorar/arthonorare/einzelleistungen/>.

6. KVNo, Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein. Merkblatt Regionale Onkologie-Vereinbarung in Nordrhein 2019 03.06.2020. Available from: https://www.kvno.de/downloads/quali/onkvereinb_merkblatt.pdf.

7. KVB, Kassenärztliche Vereinigung Bayerns. 9. Nachtrag zur Zusatzvereinbarung zur Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zu den Bundesmantelverträgen) 2020 03.06.2020. Available from: <https://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Rechtsquellen/N-R/KVB-RQ-Onkologie-Vereinbarung-Zusatzvereinbarung.pdf>.

8. KV Berlin, Kassenärztliche Vereinigung Berlin. Vereinbarung über die Teilnahmevoraussetzungen und die Vergütung für die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranken Patienten in Berlin gemäß § 3 Abs. 7 und § 9 der Anlage 7 zu den Bundesmantelverträgen (BMV) "Onkologievereinbarung" 2010 10.06.2020. Available from: https://www.kvberlin.de/20praxis/60vertrag/10vertraege/onkologie/onkovb_verg_1009.pdf.
9. KV Saarland, Kassenärztliche Vereinigung Saarland. Umsetzungsvereinbarung zur Onkologie-Vereinbarung (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte ab dem 01.01.2019). 2019 06.06.2019.
10. KVBB, Kassenärztliche Vereinigung Brandenburg. Gebührenordnungspositionen und Symbolnummern 2020 08.06.2020. Available from: <https://www.kvbb.de/fileadmin/kvbb/dam/praxis/abrechnung/symbolnummernverzeichnis.pdf>.
11. 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“ gemäß § 73a SGB V 2018 04.06.2020. Available from: https://www.kvs-sachsen.de/fileadmin/data/kvs/downloads/vertrag/Onkologievereinbarung_ab_01_01_2018.pdf.
12. KVHB, Kassenärztliche Vereinigung Bremen/Bremerhaven. Umsetzungsvereinbarung zur Onkologie-Vereinbarung (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte) 1. Änderungsvereinbarung i.d. F. ab 01.01.2017 2017 03.06.2020. Available from: <https://www.kvhb.de/sites/default/files/umsetzungsvereinbarung-onkologie.pdf>.
13. KVHH, Kassenärztliche Vereinigung Hamburg. Umsetzungsvereinbarung zur Onkologie-Vereinbarung (Anlage 7 zu den Bundesmantelverträgen) 2012 03.06.2020. Available from: https://www.kvhh.net/media/public/db/media/1/2012/01/367/umsetzungsvereinbarung_onkologie.pdf.
14. KVSH, Kassenärztliche Vereinigung Schleswig-Holstein. Onkologie-Vereinbarung 2020 23.06.2020; KVSH. Available from: <https://www.kvsh.de/praxis/vertraege/onkologie>.
15. KVH, Kassenärztliche Vereinigung Hessen. Hessenspezifische Gebührenordnungspositionen 2020 04.06.2020. Available from: <https://www.kvhessen.de/abrechnung-ebm/hessen-gop/>.
16. KV Thüringen, Kassenärztliche Vereinigung Thüringen. Anlage 1 mit Wirkung ab 01.01.2019 zum 3. Nachtrag vom 15.02.2018 zur Onkologie-Vereinbarung gemäß Anlage 4 der Gesamtverträge zwischen der KVT und den Krankenkassen vom 14.04.2015 2019 03.06.2020.

Available from: https://www.kv-thueringen.de/fileadmin/media2/Vertragswesen/Onkologie_Vereinbarung/01_Onkologie_Vereinb._ab_01.01.2015/13_anlage1_onko.pdf.

17. KVWL, Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe. Anlage zum jeweiligen Gesamtvertrag Ergänzungsvereinbarung zur Vereinbarung über die qualifizierte Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 BMV) 2018 22.06.2020. Available from: https://www.kvwl.de/arzt/recht/kvwl/onkologie/onkologie_ergaenzungsverinbarung.pdf.

18. KVN, Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen. Aufstellung der KV-internen Gebührenordnungspositionen in Niedersachsen 2018 22.06.2020. Available from: https://www.kvn.de/internet_media/Mitglieder/Abrechnung+und+Honorar/KVN_interne+GOP/KVN_interne+GOP_+3_+Quartal+2018-p-14322.pdf.

19. GKV-SV, Spitzenverband Bund der Krankenkassen. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen - Preisbildung für parenterale Lösungen 2020 29.07.2020. Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arsneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/AM_20200301_Gesamtversion_Anlage_3_idF_der_10.Ergaenzungsvereinbarung.pdf.

20. GSK, GlaxoSmithKline. Jahrestherapiekosten Belantamab Mafodotin. 2020 18.08.2020.

21. 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. *J Leukemia*. 2019; 33(9): 2266-75.

22. Usmani SZ; Weiss BM; Plesner T; Bahlis NJ; Belch A; Lonial S, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016; 128(1): 37-44.

23. Chari A; Vogl DT; Gavriatopoulou M; Nooka AK; Yee AJ; Huff CA, et al. Oral selinexor–dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. *J New England Journal of Medicine*. 2019; 381(8): 727-38.

24. Yong K; Delforge M; Driessen C; Fink L; Flinois A; Gonzalez-McQuire S, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *J British journal of haematology*. 2016; 175(2): 252-64.

25. 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? J Patient preference adherence. 2018; 12: 2387.
26. Mühlbacher AC; Nübling M. Analysis of physicians' perspectives versus patients' preferences: direct assessment and discrete choice experiments in the therapy of multiple myeloma. J The European Journal of Health Economics. 2011; 12(3): 193-203.
27. Mühlbacher AC; Lincke H-J; Nübling M. Evaluating patients' preferences for multiple myeloma therapy, a Discrete-Choice-Experiment. J GMS Psycho-Social Medicine. 2008; 5.
28. Barbee MS; Harvey RD; Lonial S; Kaufman JL; Wilson NM; McKibbin T, et al. Subcutaneous versus intravenous bortezomib: efficiency practice variables and patient preferences. J Annals of Pharmacotherapy. 2013; 47(9): 1136-42.
29. Leleu X; Karlin L; Macro M; Hulin C; Garderet L; Roussel M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in multiple myeloma with deletion 17p and/or translocation (4; 14): IFM 2010-02 trial results. Blood. 2015; 125(9): 1411-7.
30. 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): 264.

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.

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

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 2020) (¹EMA, 2020).

Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

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

- ^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 (siehe Abschnitt 4.4) | Grad 2 (moderat) | Infusion unterbrechen und unterstützende Behandlung einleiten. Sobald die 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 (eGRF \geq 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zu 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. Zu 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 konservierungsmittelfreie Tränenersatzmittel 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 Antikoagulansbehandlungen 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).

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.

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)

BLENREP 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 BLENREP 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, 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 BLNREP, die in der Durchstechflasche zurückgeblieben ist, verwerfen.

Wenn die verdünnte Lösung nicht unverzüglich verwendet wird, kann sie in einem Kühlschrank

(2 °C bis 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 bis 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, 2020) ist Blenrep ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. In Kapitel 4.2 der Fachinformation (Annex I des EPAR) (¹EMA, 2020) 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, 2020) 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 Mitgliedsstaaten, 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 konservierungsfreie Tränenersatzmittel (TEM) 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 GesundheitsberufeAnatomie 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 gleich geblieben oder haben sich verschlechtert), kontaktieren Sie Ihren Hämatologen/Onkologen.

- Ihr Arzt wird Sie bitten, während der Behandlung Augentropfen, sogenannte konservierungsfreie Tränenersatzmittel (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 konservierungsfreie Tränenersatzmittel (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, 2020) beschrieben.

Tabelle 3-14: 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 <p>Schulungsmaterialien einschließlich der Anatomie und Physiologie des Auges und einer Beschreibung der Augenuntersuchungen</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 - Patientenpass - Apothekenkarte für Augentropfen |
| Potentielle Risiken | | |
| Nephrotoxizität | Das Arzneimittel ist verschreibungspflichtig und wird ausschließlich durch Ärzte, die in der Anwendung von Onkologika erfahren sind, verordnet. | Keine |
| 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-IV des EPAR für Blenrep, Stand September 2020

- dem EU-Risk-Management-Plan Version 1.0 für Blenrep, Stand Juli 2020

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. EPAR Annex I - IV. 2020 07.08.2020.

2. GSK, GlaxoSmithKline. Module 1.8.2 - European Union Risk Management Plan (EU-RMP) for Belantamab mafodotin (RMP) (Version 1.0). 2020 22.07.2020.

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 3-15 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 3-15 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 3-15: 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 2 im Abschnitt 4.2. unter der Überschrift, <u>Empfohlene unterstützende Therapiemaßnahmen</u> , gibt die Fachinformation vor, dass sich die Patienten vor Beginn der Behandlung einer ophthalmologischen Untersuchung (einschließlich Sehschärfe- und Spaltlampenuntersuchung) durch einen Augenarzt unterziehen sollten. | Ja, da während der Behandlung mit Belantamab-Mafodotin auftretende Befunde/Nebenwirkungen an den Augen und deren Verlauf nur durch eine durch Basisuntersuchung zu erfassen und zu bewerten sind. |
| 2 | Kontinuierliche Augenärztliche Überwachung | 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. | Ja, eine Verschlimmerung aufgetretener Befunde/ Nebenwirkungen an den Augen wäre dann durch eine Änderung des Belantamab-Mafodotin Therapieschemas gemäß Fachinformation Seite 3 Absatz 4.2 Tabelle 1 “Dosisanpassung aufgrund von Nebenwirkungen an der Hornhaut” zu verhindern. |

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation ist von September 2020 (¹GSK, 2020).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, 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 3-15 bei.

2 kontinuierliche augenärztliche Überwachung im Laufe der Behandlung.

Bei der Behandlung mit Belantamab-Mafodotin kommt es bei ca. $\frac{3}{4}$ der Patienten zu Nebenwirkungen an den Augen, die ausschließlich die Epithelschicht der Hornhaut betreffen.

Im Rahmen der DREAMM-Studien wurde der Nachweis und der Umgang mit dieser Nebenwirkung 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 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 nur einmal im Behandlungsfall abrechnungsfähig. Der Behandlungsfall ist definiert in § 21 Abs. 1 Bundesmantelvertrag-Ärzte (BMV-Ä) als "Behandlung desselben Versicherten durch dieselbe Arztpraxis in einem Kalendervierteljahr zu Lasten derselben Krankenkasse." Diese Kontrolluntersuchungen werden in der Leitlinie 4 "Augenärztliche Basisdiagnostik bei Patienten ab dem 7. Lebensjahr" (²BVA, et al., 1998) im Normalfall höchstens im jährlichen Abstand empfohlen, und sind in dieser Konstellation auch adäquat im EBM-Katalog abgebildet.

Die notwendigen Kontroll-/Verlaufsuntersuchungen unter Belantamab-Mafodotin Therapie weichen von diesem Normalfall drastisch 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.

Diese therapiebegleitende kontinuierliche augenärztliche Überwachung ist im Bedarfsfall gemäß Fachinformation mehrmals im Kalendervierteljahr erforderlich, aber die dafür zu erbringende ärztliche Leistung ist im aktuell gültigen EBM nicht adäquat berücksichtigt.

Damit die, in der Fachinformation vorgegebenen therapiebegleitenden Kontroll-/Verlaufsuntersuchungen dann leistungsbezogen und nicht nur einmal 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) (³PKV, 2020) unter der Position 1252 „fotographische Verlaufskontrolle intraokularer Veränderungen mittels Spaltlampenfotographie“ aufgeführt ist, auch situationsspezifisch und leistungsbezogen in den EBM-Katalog zu übernehmen.

EBM in der Fassung mit Wirkung vom 1. April 2020 unter Berücksichtigung der aktuellen Beschlüsse bis einschließlich der 492. Sitzung des Bewertungsausschusses sowie der 46. Sitzung des ergänzten Bewertungsausschusses

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

Der Stand der verwendeten EBM-Version ist 2020/3. Quartal (⁴KBV, 2020).

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. 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 30facher 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 Inspizierung 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 B LENREP 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2020 31.08.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023119>.

2. 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 03.08.2020. Available from: <http://augeninfo.de/leit/leit04.htm>.

3. PKV, Verband der Privaten Krankenversicherung. Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) mit verkürzten Leistungsbezeichnungen – Kurz-GOÄ – 2020 30.07.2020. Available from:

<https://www.pkv.de/service/broschueren/rechtsquellen/gebuehrenordnung-fuer-aerzte.pdb.pdf>.

4. KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 3. Quartal 2020 2020 30.07.2020. Available from: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt__Stand_3._Quartal_2020.pdf.

5. Heindl L. Spaltlampenuntersuchung 2017 14.08.2020. Available from: <https://www.leading-medicine-guide.de/diagnostik/spaltlampenuntersuchung>.